

6. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

6th facing multiple sclerosis

6. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

- 3** Mnenje recenzenta – *Anton Mesec*
- 5** Multipla skleroza skozi čas – *Alenka Horvat Ledinek*
- 11** Pomen specializirane medicinske sestre za izhod obravnave bolnikov z multiplo sklerozo – *Urška Potočnik, Nives Matko*
- 17** Uporaba kliničnih bioloških označevalcev pri oblikovanju prognoze bolnikov z multiplo sklerozo – *Tomaž Omerzu*
- 23** Biološki označevalci v likvorju pri multipli sklerozi – korak k bolniku prilagojeni medicini? – *Uroš Rot, Andreja Emeršič*
- 29** Vloga slikovnih bioloških označevalcev pri multipli sklerozi – *Katarina Šurlan Popovič*
- 37** Biološki označevalci napredovanja, neodvisnega od zagonov pri multipli sklerozi – *Jožef Magdič*
- 43** Prepoznava prognostičnih dejavnikov bolezni v spektru optičnega nevromielitisa – *Lina Savšek*
- 51** Napovedovanje kliničnega poteka multiple skleroze iz magnetnoresonančnih slik: predhodni rezultati raziskave – *Lara Dular, Gregor Brecl Jakob, Lina Savšek, Jožef Magdič, Bojan Rojc, Žiga Špiclin*

MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 62; Supplement 1;
April 2023

6. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

Zbornik prispevkov

ORGANIZATORJA

Univerzitetni klinični center Ljubljana, KO
za bolezni živčevja Nevrološke klinike,
Univerzitetni klinični center Maribor,
Klinika za nevrologijo
Pod pokroviteljstvom Združenja
nevrologov Slovenije

ORGANIZACIJSKI ODBOR

asist. dr. Gregor Brecl Jakob, dr. med.
asist. dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.
prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

UREDNIK ZBORNIKA

asist. dr. Gregor Brecl Jakob, dr. med

UREDNIŠTVO

Manca Bregar, Alen Hadžić, Hana Rakuša

STROKOVNI ODBOR

asist. dr. Gregor Brecl, dr. med
dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med.
red. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.
izr. prof. dr. Uroš Rot, dr. med.
asist. Jožef Magdič, dr. med.

RECENZENT

prof. dr. Anton Mesec, dr. med.

LOGOTIP SREČANJA Z MULTIPLO SKLEROZO

Lucijan Jošt

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Niko Farič, Alen Hadžić, Julija Kalcher,
Hana Rakuša, Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Taja Bedene, Manca Bregar, Pina Držan,
Anja Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal,
Gaj Kušar, Naneta Legan Kokol, Nastja
Medle, Eva Pušnik, Zala Roš, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines Žabkar,
Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

NAKLADA

160 izvodov

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2023

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

6. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

- 3 Mnenje recenzenta – *Anton Mesec*
- 5 Multipla skleroza skozi čas – *Alenka Horvat Ledinek*
- 11 Pomen specializirane medicinske sestre za izhod obravnave bolnikov z multiplo sklerozo – *Urška Potočnik, Nives Matko*
- 17 Uporaba kliničnih bioloških označevalcev pri oblikovanju prognoze bolnikov z multiplo sklerozo – *Tomaž Omerzu*
- 23 Biološki označevalci v likvorju pri multipli sklerozi – korak k bolniku prilagojeni medicini? – *Uroš Rot, Andreja Emeršič*
- 29 Vloga slikovnih bioloških označevalcev pri multipli sklerozi – *Katarina Šurlan Popovič*
- 37 Biološki označevalci napredovanja, neodvisnega od zagonov pri multipli sklerozi – *Jožef Magdič*
- 43 Prepoznavna prognostičnih dejavnikov bolezni v spektru optičnega nevromielitisa – *Lina Savšek*
- 51 Napovedovanje kliničnega poteka multiple skleroze iz magnetnoresonančnih slik: predhodni rezultati raziskave – *Lara Dular, Gregor Brecl Jakob, Lina Savšek, Jožef Magdič, Bojan Rojc, Žiga Špiclin*

Mnenje recenzenta

Uvodoma je na kratko predstavljena zgodovina patologije in imunologije multiple skleroze. Velik napredek v diagnostiki je prispevala magnetna resonanca in uvedba interferonov. Pred 30 leti je sledil silen razmah terapevtskih možnosti z vse bolj individualiziranim pristopom. Poudarjeno je timsko delo in nakazan je prihodnji razvoj v obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo.

V skladu s sodobnimi usmeritvami je prikazano mesto medicinske sestre. Svetuje pri vsakdanjih življenjskih problemih in bolezenskih težavah, pojasnjuje učinkovanje zdravil in krepi zaupanje bolnikov v predpisano zdravljenje. Predstavljena je njena trenutna vloga v naših centrih za multiplo sklerozo in želja, da bi se približali organiziranosti v razvitem svetu.

V pregledu kliničnih označevalcev so ob poteku začetnih zagonov (okrevanje po prvem zagonu, trajanje remisij) podrobneje predstavljena nova spoznanja o napredovanju – »tistem slabšanju« – v presledkih med zagoni in o prehajanju v sekundarno progresivno obliko bolezni. Poleg kliničnih sprememb so opisane tudi laboratorijske in slikovne možnosti dokazovanja napredovanja bolezni. Pregledno so na kratko predstavljene tudi raziskave o demografskih in okoljskih dejavnikih, ki utegnejo vplivati na potek.

Lepo pregleden je prispevek o sedanjem stanju in perspektivah likvorskih preiskav pri diagnostiki in prognoziranju bolezni. Ob standardnem določanju oligoklonalnih trakov se uveljavlja tudi dokazovanje intratekalne sinteze prostih lahkih verig kapa – kot dokaz vnetnega dogajanja ter določanje vrednosti nevrofilamentov, ki so pokazatelj aksonske okvare. Raziskujejo tudi pomen spremenjene glialne aktivnosti in iščejo pokazatelje regeneracije po mielinski okvari. Dokazovanje nekaterih označevalcev tudi v serumu bo morda olajšalo spremljanje poteka bolezni in učinkovitosti zdravlil.

Vsa kompleksnost določanja označevalcev je podrobneje prikazana tudi v prispevku o boleznih v spektru optičnega nevromielitisa, ki imajo še dodatne klinične in laboratorijske posebnosti.

Ob vsem napredku slikovne diagnostike je zanimiva preliminarna multicentrična raziskava o možnosti napovedi napredovanja bolezni v invalidnost oziroma v sekundarno progresivno obliko. V sodelovanju s strokovnjaki elektrotehnične stroke so pri analizi MR-posnetkov uporabljeni modeli strojnega in globokega učenja. S tem pristopom naj bi prepoznali najbolj ogrožene bolnike in jih pravočasno začeli ustrezneje zdraviti. Čas bo pokazal primernost takega pristopa za klinično rabo.

Namen organizatorjev srečanja je bil prikazati možnosti zgodnje diagnoze multiple skleroze ter spremljanje njenega poteka in odziva na zdravlila s pomočjo kliničnih, laboratorijskih in slikovnih označevalcev. Tema je nedvomno aktualna, saj je nabor zdravil vse širši in bolnikom ponuja obliki in poteku bolezni vse bolj prilagojeno personalizirano zdravljenje. Prispevki kažejo trenutno stanje in nakazujejo razvoj v prihodnje. Upajmo, da bo o novostih tekla beseda na prihodnjem, sedaj že tradicionalnem Srečanju z multiplo sklerozo.

Prof. dr. Anton Mesec, dr. med., svetnik

Alenka Horvat Ledinek¹

Multipla skleroza skozi čas

Multiple Sclerosis Throughout Time

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, virus Epstein-Barr, genetika, diagnoza, zdravljenje

Multipla skleroza je kronična, vnetna, avtoimunska, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja in najpogostejša netravmatska, avtoimunska bolezen mladih odraslih. Na nastanek bolezni vpliva več dejavnikov, in sicer genetski, okoljski dejavniki ter življenjski slog. Lani je skupina raziskovalcev s Harvarda objavila rezultate raziskave, v kateri so dokazali povezavo med okužbo z virusom Epstein-Barr in tveganjem za nastanek multiple skleroze. Velik napredek pri razumevanju genetike so prispevale asociacijske raziskave celotnega genoma, s katerimi so prepoznali polimorfizme posameznega nukleotida, ki povečajo tveganje za nastanek bolezni. Do danes so z multiplo sklerozo povezali več kot 100 lokusov. Imunopatološke preiskave so razkrile razlike med recidivno in progresivno multiplo sklerozo in dokazale, da v vnetnem procesu sodelujejo tako limfociti T kot tudi limfociti B. V zadnjih desetletjih smo bili deležni velikih sprememb pri merilih za postavitev diagnoze multiple skleroze, od Schumacherjevih in Poserjevih do posodobljenih McDonaldovih meril iz leta 2017. Zdravila, ki vplivajo na potek bolezni, se med seboj razlikujejo po mehanizmu delovanja, učinkovitosti in neželjenih učinkih. Poznamo indukcijski in eskalacijski pristop k zdravljenju. Veliko zdravil danes nudi individualen pristop k zdravljenju, ki je prilagojen vsakemu posamezniku, upoštevajoč potek in aktivnost bolezni, učinkovitost in neželene učinke zdravila, pridružene bolezni, načrtovanje družine, življenjski slog in adherenco. Zelo pomemben je celostni pristop k obravnavi bolnika, ki vključuje tudi obvladovanje simptomov bolezni, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja. Izzivov za prihodnost obravnave bolnikov z multiplo sklerozo je veliko. Vsi nestrpno čakamo na biološke označevalce napredovanja bolezni kot tudi na morebitni razvoj cepiva proti virusu Epstein-Barr.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, Epstein-Barr virus, genetics, diagnosis, treatments

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, autoimmune, demyelinating, and neurodegenerative disease of the central nervous system and the most common nontraumatic autoimmune disease in young adults. The complex interactions between genetic, environmental, and lifestyle factors affect the risk for multiple sclerosis. Last year, Bjornevik and his laboratory found that the risk for multiple sclerosis increased 32-fold after an infection with Epstein-Barr virus, but was not increased after an infection with other viruses.

¹ Dr. Alenka Horvat Ledinek, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana

Genome association studies have made great progress in understanding the role of genetics in multiple sclerosis, and have identified more than 100 genome loci linked to multiple sclerosis. Immunopathological studies revealed the difference between relapsing and progressive multiple sclerosis and that both T cells and B cells participate in the inflammatory process. In recent decades, we have seen some major changes in the diagnostic criteria, from Schumacher's and Poser's to the updated McDonald criteria of 2017. Immunomodulatory agents differ according to their mechanism of action, effectiveness, and side effects. We can decide on the induction or the escalation treatment approach, depending on disease activity. Many agents offer a highly individualized treatment approach tailored to each individual, taking into account the course of the disease, the effectiveness and the possible side effects, comorbidities, family planning, lifestyle, and adherence. It is very important to adopt a multidisciplinary approach to treatment, which includes the management of a large number of symptoms, that have a significant impact on the patient's quality of life. In the near future, we can expect new biological markers of disease progression as well as a possible development of a vaccine against the Epstein-Barr virus.

UVOD

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša netravmatska, avtoimunska bolezen mladih odraslih. Incidenca in prevalenca bolezni sta se v zadnjih letih povečali tako v razvitih kot tudi manj razvitih državah. Incidenca in prevalenca MS naraščata z oddaljenostjo od ekvatorja. Na svetu je več kot 2,8 milijona bolnikov z MS. Na tem mestu je treba omeniti, da ima pomembno vlogo pri nastanku bolezni tudi preseljevanje (1).

Že v preteklosti so opisovali povezavo med zemljepisno širino, mesecem rojstva, letnim časom, vitaminom D in nastankom MS. Tako so na Norveškem ugotovili, da uživanje olja iz jeter trsk zmanjša pojavnost MS, vendar le pri tistih, ki so ga uživali v mladosti (1).

Z genetskimi raziskavami in dvojčkih so ugotovili, da dvojčki z nižjimi vrednostmi vitamina D pogosteje zbolijo za MS. Našli so dva gena, vezana na metabolizem vitamina D, in sicer za beljakovini iz družine karboksipeptidaz (angl. *carboxypeptidase*, CPY), CPY27B1 in CPY24, ki vplivata na presnovo vitamina D in s tem na pojavnost MS (2).

Ženske obolevajo pogosteje kot moški; v razmerju 3 : 1. Pred letom 1900 je bilo razmerje med spoloma enako, v letih, ki so sledila, pa se je razmerje med spoloma spremenilo (1).

Kajenje poveča tveganje za nastanek MS za 50 %, kar lahko pojasni do 40-% povečanje pojavnosti MS pri ženskah. Pred drugo svetovno vojno je kadilo zelo majhno število žensk, po vojni pa je število žensk, ki kadijo, hitro naraščalo in vplivalo na pojavnost MS (1, 2).

Kot možne povzročitelje MS so raziskovali različne viruse: mumps, rdečke, virus Epstein-Barr (angl. *Epstein-Barr virus*, EBV) in druge. Po zadnjih raziskavah predstavlja okužba z EBV povečano tveganje za nastanek MS. Bjornevik in sodelavci so z obsežno, 20 let trajajočo raziskavo potrdili, da okužba z EBV povzroča nastanek MS in vpliva tudi na njen klinični potek. Ugotovili so, da imajo ljudje, ki so v preteklosti preboleli infekcijsko mononukleozo, kar za 32-krat povečano tveganje za nastanek MS (3).

MS ni dedna bolezen, genska zasnova pa prispeva k povečanem tveganju. Obolenost

je v družinah z MS 10–50-krat večja v primerjavi s preostalim prebivalstvom, enojajčna dvojčka zbolita za MS v 20–30 %, dvojajčna pa v približno 2 % (2).

Že od leta 1972 je znana povezava med MS in polimorfizmom alelov pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (angl. *major histocompatibility complex*, MHC). Najpogostejše povezujejo pojavnost MS s histokompatibilnostnima aleloma DR15 in DQ6. Velik napredek h genetiki MS so prispevale asociacijske raziskave celotnega genoma, s katerimi prepoznamo polimorfizme posameznega nukleotida, ki povečajo tveganje za nastanek bolezni. Do danes so z MS povezali več kot 100 lokusov na genomu (2).

Zadnje raziskave so odkrile genetske razlike med recidivno-remitentno MS (RRMS) in primarno progresivno MS (PPMS). Dopušča se možnost, da so genetske razlike med RRMS in PPMS osnova za različne imunopatološke procese (2).

IMUNOPATOGENEZA BOLEZNI

Francoski patolog Robert Carswell je leta 1835 prvi opisal rjavo področja na osrednjem živčevju. Francoski nevrolog Jean-Martin Charcot pa je bil prvi, ki je povezal simptome bolezni s kliničnimi znaki in najdbami v osrednjem živčevju, na katere je naletel med obdukcijo možganov in spremembe poimenoval kot sklerozo v plakih (4).

Za RRMS je predvsem značilna akutna vnetna aktivnost s poškodbo krvno-možganske pregrade. V aktivni leziji so prisotni limfociti T in B, plazmatke, makrofagi in prosvetna mikroglija, najdemo pa tudi razgradne produkte mielina in propadle aksonne. Značilen je tudi proces remielinizacije, ki pa je posredovan s protivnetno mikroglijo. Patološki proces se ne odvija samo v beli snovi, temveč tudi v možganski skorji in globoki sivi snovi (4).

Če je pri RRMS imunopatološki proces pod vplivom perifernega imunskega odziva, pa je pri progresivni MS pod vplivom

imunskega procesa v osrednjem živčevju znotraj nepropustne krvno-možganske pregrade. Pri progresivni MS mnogo pogostejše kot aktivne spremembe najdemo neaktivne spremembe, počasi rastoče spremembe in spremembe možganske skorje.

Za sekundarno progresivno MS so značilni folikli, podobni limfatičnim, ki vsebujejo limfocite B in T, makrofage in plazmatke, pri PPMS pa je prizadetost meningealne ovojnice difuzna in brez foliklov. K procesu degeneracije prispevajo še kronična aktivacija mikroglije, produkti oksidativnega stresa in disfunkcija mitohondrijev (4).

POTEK BOLEZNI IN DIAGNOSTIČNA MERILA

Leta 2014 je bila objavljena posodobljena klasifikacija kliničnih fenotipov in poteka bolezni. Še vedno se razlikuje med RRMS, ki se prične z zagoni bolezni, in PPMS, ki ima napredujoč potek že od samega začetka. Bolezen se lahko klasificira kot aktivna ali kot neaktivna, glede na zagone bolezni in klinično aktivnost na MR. Potek se glede na oceno stopnje funkcionalne prizadetosti lahko opredeli kot stabilen ali napredujoč (5).

Diagnoza MS temelji na dokazu razvoja bolezni v času in prostoru. Na to dejstvo so se opirala že prva, Schumacherjeva merila. Temu so sledila Poserjeva merila, ki so pri postavitvi diagnoze dala pomen tudi slikovnim in drugim parakliničnim preiskavam, kot so izvajbljeni potenciali in prisotnost oligoklonalnih trakov. Leta 2001 so Poserjeva merila nadomestila McDonaldova merila, ki so bila nazadnje posodobljena leta 2017. Ta so vrnila pomen likvorski diagnostiki, dodala pomen spremembam na možganski skorji in simptomatskim spremembam, ki niso bile vključene v radiološka merila in poudarjajo pomen natančne diferencialne diagnostike (6). Cilj je postaviti čim zgodnejšo in natančnejšo diagnozo, kar bolniku omogoča čim prejšnje ustrezno zdravljenje. Leta 2021 so bila objavljena priporočila za MR, ki vključujejo tako

sekvence slikanja za postavitev diagnoze kot tudi priporočila za spremljanje napredovanja bolezni in neželenih učinkov (7).

Treba je omeniti še radiološko izoliran sindrom (RIS), o katerem govorimo, kadar na MR naključno ugotovimo za MS značilne demielinizacijske spremembe pri bolniku, ki sicer nima kliničnih težav. Približno tretjina bolnikov z RIS v petih letih napreduje v MS. Tveganje za napredovanje v MS je povezano s številom lezij, prisotnostjo lezij obarvanih s kontrastnim sredstvom, prisotnostjo oligoklonalnih trakov v likvorju in nenormalnim rezultatom vidnih izvaljenih potencialov (8).

ZDRAVLJENJE BOLEZNI

Zdravljenje MS lahko delimo v skupino zdravil, ki upočasniijo bolezenski potek bolezni, in v simptomatsko zdravljenje, katerega cilj je omiliti simptome bolezni in izboljšati kakovost življenja bolnikov z MS.

Pomemben mejnik v zdravljenju MS je bilo leto 1993, ko je bil dostopen prvi interferon, boljše razumevanje imunopatogeneze pa je omogočilo razvoj velikega števila zdravil, s katerimi lahko vplivamo na potek boleti. Veliko zdravil danes nudi zelo individualen pristop k zdravljenju, prilagojen vsakemu posamezniku, upoštevajoč potek in aktivnost bolezni, učinkovitost in neželene učinke zdravila, pridružene bolezni, načrtovanje družine, življenjski slog in adherenco (9).

Pristop k zdravljenju se je skozi leta spreminjal in danes izbiramo med eskalacijskim in indukcijskim. Pri eskalacijskem načinu pričnemo zdravljenje z zmerno učinkovitimi in varnejšimi zdravili in v primeru neučinkovitosti sežemo po učinkovitejših zdravilih. Pri indukcijskem načinu se odločimo za zdravljenje z učinkovitejšimi zdravili z večjimi neželenimi učinki. Danes se čedalje pogosteje odločamo za indukcijski način zdravljenja. Delež bolnikov, ki je zdravljen z indukcijskim načinom,

se iz leta v leto povečuje in je leta 2021 znašal približno 70 % (9).

Zdravila za zdravljenje MS delimo na vzdrževalna in imunsko rekonstitucijska, glede na način delovanja pa v imunomodulatorna in imunosupresivna. Imunosupresivna zdravila lahko povzročijo podaljšano ali pa kratkotrajno imunosupresijo. Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili je povezano z limfopenijo, povečanim tveganjem za oportunistične okužbe, maligna obolenja, slabši pa je tudi imunski odziv na cepljenje. Vzdrževalno zdravljenje vpliva na delovanje imunskega sistema samo med aktivnim zdravljenjem. Primer vzdrževalnega imunomodulatornega zdravljenja so interferoni β -1a in -1b, glatiramer acetat in teriflunomid.

Med vzdrževalna imunosupresivna zdravila uvrščamo dimetilfumarat, ponemod, sfingolimod, siponimod, natalizumab, okrelizumab in ofatumimab. Z imunorekonstitucijskimi zdravili s kratkimi režimi dosežemo dolgoročne kvalitativne spremembe imunske funkcije, mednje uvrščamo alemtuzumab in kladribin (10).

Cilj zdravljenja je preprečiti ponovne zagone bolezni, zmanjšati radiološko aktivnost in preprečiti napredovanje bolezni, ocenjeno po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Pri vsakem bolniku moramo pretehtati učinkovitost zdravljenja in z njim povezane neželene učinke. Prognoza bolezni je tako za zdravnika kot za bolnika zelo nepredvidljiva. Dolgoročni izhod bolezni je odvisen od pričetka napredovanja bolezni v smislu sekundarno progresivne MS ter od aktivnosti bolezni na samem začetku. Ocena natančnega kliničnega poteka MS oz. prepoznavna napredovanja bolezni je pomembna zaradi pravilne odločitve glede izbire zdravljenja.

Leta 2018 objavljena priporočila Evropskega komiteja za zdravljenje in raziskovanje multiple skleroze (The European Committee for Treatment and Research in

Multiple Sclerosis,ECTRIMS/EAN) priporočajo obravnavo bolnikov v centrih za multiplo sklerozo, saj lahko le tako omogočimo hiter dostop do diagnoze in zdravljenja ter spremljanja neželenih učinkov. Poleg že omenjenega zdravljenja z zdravili, ki upočasni bolezenski proces, je obvladovanje simptomov zelo pomemben del zdravljenja oseb z MS. Obvladovanje velikega števila simptomov bolezni ni samo z zdravili, temveč tudi s pomočjo fizioterapije, delovne terapije in psihologov. V obravnavo se po potrebi vključujejo fiziatři, ginekologi, urologi in anesteziologi za obvladovanje bolečine. Zelo pomemben člen celostne obravnave so tudi specializirane medicinske sestre. Priporoča se obravnavo bolnikov v centrih za multiplo sklerozo, saj jim lahko na ta način omogočimo hiter dostop do diagnoze in zdravljenja ter spremljanje neželenih učinkov (10).

OBETI V PRIHODNOSTI

Boljše razumevanje imunopatogeneze bolezni je omogočilo zdravljenje ne samo RRMS, temveč tudi aktivne sekundarno progresivne MS in PPMS. Biološki označevalci diagnoze, prognoza bolezni in ocena odziva na zdravljenje so že znani.

V zadnjih letih se veliko govori o radioloških pokazateljih napredovanja bolezni, o tako imenovanih počasi rastočih spremembah, atrofiji možganov, tako sive kot bele možganovine, področni atrofiji itd. Znani so biološki označevalci v likvorju, oligoklonalni trakovi, nevrofilamenti in še nekateri drugi. Vrednosti nevrofilamentov

v serumu korelirajo z vrednostmi v likvorju. V bližnji prihodnosti je pričakovati, da bomo lahko nekatere laboratorijske označevalce iz seruma uporabili v vsakodnevni klinični praksi (11).

Velika večina bioloških označevalcev se uporablja večinoma v kliničnih raziskavah in zelo malo v klinični praksi. V prihodnosti torej pričakujemo biološke označevalce, ki jih bomo lahko uporabljali v klinični praksi in bodo, poleg že znanega, časovno in tehnološko dostopni ter dostopni zdravnikom in medicinskim sestram za multiplo sklerozo.

Nova tehnologija, elektronske samooценjevalne lestvice, sestavljene lestvice in analiza zbirke podatkov bolnikov, zdravljenih z različnimi zdravili, nam bodo v prihodnosti v pomoč pri opredelitvi značilnosti bolezenskega poteka pri posameznem bolniku.

ZAKLJUČEK

Obravnavo bolnikov z MS se je skozi čas zelo spremenila. Imunopatološke raziskave so pripeljale do boljšega razumevanja bolezenskega procesa in s tem do razvoja velikega števila zdravil, ki pomembno upočasni bolezenski proces. Skozi čas so se zelo spreminjala diagnostična merila in pristopi k zdravljenju bolezni. Danes nam veliko zdravil omogoča individualiziran pristop k zdravljenju. Nestrpno že pričakujemo nove biološke označevalce, ki nas bodo še bolj usmerili v individualno zdravljenje bolezni.

LITERATURA

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83: 1022–4.
2. Moutsianas L, Jo Rhead B, Barnhielm M, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet*. 2016; 2: e97.
3. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022; 375: 296–301.
4. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013; 333: 1–4.
5. Lubin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revision. *Neurology*. 2014; 83: 278–303.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018. 2018; 162–73.
7. Wajtess MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20: 653–70.
8. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014; 9: e90509.
9. Brucce AC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: New treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2022; 35: 262–70.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24: 96–120.
11. Nociti V, Romozzi M, Mirabella M. Update on multiple sclerosis molecular biomarkers to monitor. *J Person Med*. 2022; 12: 549–62.

Urška Potočnik¹, Nives Matko²

Pomen specializirane medicinske sestre za izhod obravnave bolnikov z multiplo sklerozo

The Importance of a Specialized Nurse for the Treatment Outcomes of Patients with Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, kakovost življenja, medicinska sestra, multidisciplinarni pristop, izid zdravljenja

Medicinska sestra za multiplo sklerozo je pomemben člen na poti življenja bolnika z multiplo sklerozo. Spremlja ga od samega začetka, ko je bolezen še v fazi diagnosticiranja, in nato med potrditvijo diagnoze ter izbiro primernega zdravljenja. Spremlja potek zdravljenja in nudi tako psihično kot fizično podporo pri izpolnjevanju temeljnih življenjskih aktivnosti. Vloga medicinske sestre za multiplo sklerozo je, da bolnikom osvetli pomen zdravljenja in obenem dobro predstavi pričakovane stranske učinke, možnosti za obvladovanje le-teh in ga poduči o opazovanju samega sebe. Za dober izid zdravljenja in kakovost bolnikovega življenja je zelo pomembno izobraževanje o bolezni, zdravljenju in spremljanju. V Sloveniji specializirane medicinskih sester, ki bi imele uradni naziv za delo z bolniki z multiplo sklerozo, še nimamo. V klinični praksi pa delujejo diplomirane medicinske sestre, ki usmerjeno sodelujejo pri obravnavi bolnikov z multiplo sklerozo.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, quality of life, nurse, multidisciplinary team, outcomes

A multiple sclerosis nurse provides important guidance in the life of a multiple sclerosis patient. Such nurses accompany them from the very beginning of their illness when it is still in the diagnostic phase and offer help with its acceptance. Their main job is to provide support and follow-up to treatment protocols, which is very important for a good treatment outcome and the patient's quality of life. There are no multiple sclerosis nurses in the Slovenian clinical environment that would possess detailed knowledge, required for working in this field. Registered nurses currently participate in the treatment of patients with multiple sclerosis.

¹ Urška Potočnik, dipl. m. s., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana;

² Nives Matko, dipl. m. s., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana

UVOD

Kronična bolezen, kot je multipla skleroza (MS), je izziv, ki s svojimi simptomi in znaki posega v vse ravni bolnikovega življenja (1, 2). Vpliva tudi na življenje njegovih bližnjih in ima velik gospodarski in družbeni vpliv ter zahteva veliko življenjske podpore in pomoči. MS vodi v poslabšanje na bolnikovem fizičnem in kognitivnem področju. Spreminja se njegova identiteta, bolnik izgublja zaupanje vase in v svoje sposobnosti, spremembe se pojavijo tudi v odnosih z drugimi (3, 4).

Postavitev diagnoze MS posamezniku predstavlja negotovost, strah pred neznanim, socialno osamitev, soočanje s stigmo in življenje z bolečinami. Bolniki morajo kljub trajni oviranosti najti smisel, vzpostaviti red v svojem življenju in ponovno izgraditi samopodobo (5).

Bolniku z MS zdravstvena ustanova predstavlja okolje, kjer se počuti sprejet in razumljen v bolezi, zato je pomembno, da mu že ob postavitvi diagnoze kot tudi ob pričetku zdravljenja nudimo podporo in odprtost za dvome in vprašanja ter mu ponudimo možne rešitve. Pri tem je ključno sodelovanje med zdravstvenimi delavci in bolnikom ter bolnikovo razumevanje bolezi. Okoli ljudi z MS se morajo organizirati zdravstveni timi. Menimo, da se lahko z ustreznimi pristopi kakovost obravnave bolnikov z MS poveča, s tem pa izboljša kakovost življenja tako bolnika kot njegove socialne mreže.

Pred pričetkom zdravljenja bolniku največji problem predstavlja vprašanje o prednostih in slabostih posameznega zdravlila. Gre za odločanje med pričakovanimi stranskimi učinki in vplivom zdravljenja na kakovost življenja. Vloga medicinske sestre za multiplo sklerozo (angl. *multiple sclerosis nurse*, MSN) je osvetliti pomen zdravljenja MS in obenem dobro predstaviti pričakovane stranske učinke, možnosti za obvladovanje le-teh in bolnike podučiti o opazovanju samega sebe. Za dober izid zdravljenja

in kakovost bolnikovega življenja je zelo pomembno izobraževanje o bolezi, zdravljenju in spremljanju. Nenehno izobraževanje bolnikov z MS je tako ključ kakovostnega dela MSN, saj se stroka v zadnjih desetletjih hitro razvija in prinaša nove razsežnosti zdravljenja.

Vloga medicinske sestre za multiplo sklerozo

Zaradi zapletene narave MS ter širokega nabora simptomov in težav, s katerimi se soočajo bolniki z MS, je nujen pristop celotnega tima, ki zagotavlja podporo za učinkovito obvladovanje bolezi (6).

MSN so članice zdravstvenega tima, s katerimi je bolnik najtesneje povezan in so na splošno bolniku najbolj dostopne (6). Vloga MSN je med zdravstvenimi sistemi in tudi med posameznimi centri za MS zelo raznolika. Vloge MSN zato ne moremo posploševati, lahko jo samo približno orišemo. Naloge MSN so (7):

- informiranje in izobraževanje bolnikov,
- vodenje in klinična oskrba bolnikov,
- ocena in obvladovanje simptomov,
- obvladovanje in spremljanje tveganj in varnosti med zdravljenjem ter
- nudenje psihološke podpore bolniku in njegovim svojcem.

MSN pomagajo bolnikom bolje razumeti njihovo bolezen in jim olajšajo začetek in potek zdravljenja. Predstavijo jim možnosti zdravljenja in igrajo ključno vlogo pri zagotavljanju izobraževanja ob njegovem začetku. Bolnike poučijo o izvajanju zdravljenja in morebitnih stranskih učinkih. Pojasnijo jim pomembnost sodelovanja pri spremljanju in obvladovanju morebitnih stranskih učinkov ter ocenjevanju rezultatov zdravljenja (6, 8). MSN spodbujajo bolnike, da se držijo režima zdravljenja in jim svetujejo pri odločitvah glede zdravljenja. Pomembno vlogo imajo tudi pri obvladovanju bolnikovih pričakovanj glede terapije, zlasti kadar se bolniki soočajo z zagoni

ali neželenimi učinki in potrebujejo potrditev, nasvet in podporo (6). Poleg tega jim tesno in pogosto sodelovanje z bolniki daje priložnost, da odkrijejo bolj prikrita simptome, ki jih nevrologi pri nadaljnjih ambulantnih obiskih pogosto spregledajo (8).

Razvoj zdravljenja MS močno vpliva na celoten zdravstveni tim, zlasti na MSN, pri katerih se je nabor spretnosti in odgovornosti neizogibno razširil. Vloga MSN ima tako vse večjo odgovornost pri izobraževanju bolnikov o razpoložljivih možnostih zdravljenja (6).

Medicinska sestra za multiplo sklerozo v Sloveniji

V Sloveniji medicinske sestre, ki bi imela uradni naziv MSN, še nimamo. Kljub temu pa v klinični praksi delujejo diplomirane medicinske sestre, ki usmerjeno sodelujejo pri obravnavi bolnikov z MS. Strokovno znanje za obravnavo bolnikov z MS pridobivajo z delovnimi izkušnjami in rednim udeleževanjem različnih izobraževanj v Sloveniji in tujini.

Medicinska sestra je ob bolniku vse od bolnikovega prvega obiska nevrologa. Bolniku nudi oporo, mu posreduje strokovne podatke in literaturo. Sodeluje tudi pri postopkih za postavitve diagnoze. Po odobritvi zdravljenja s strani konzilija, ki deluje v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor in UKC Ljubljana, zagotavlja uvedbo zdravljenja, tako da se z bolnikom dogovori za termin in poskrbi, da se posameznik nauči ravnanja z zdravili. Odgovorna je za vnos infuzij, bolnika spremlja med zdravljenjem in po posvetu z nevrologom obvladuje oz. svetuje ob pojavu neželenih učinkov zdravljenja.

V Sloveniji imajo bolniki na voljo tri centre za MS, in sicer v Ljubljani, Mariboru in Celju. Ti centri delujejo v sklopu bolnišnic, nevroloških oddelkov in ambulant. Na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana deluje Center za MS, ki je organizacijsko razdeljen na dnevno bolnišnico Kliničnega

oddelka za bolezni živčevja, bolnišnično obravnavo na Oddelku dr. Ivana Robide in na specialistično ambulantno obravnavo. V ljubljanskem Centru za MS se nenehno vodi 1.500–1.800 bolnikov. V zdravstvenem timu sodelujeta dve medicinski sestri, štiri specialisti nevrologi, dva fizioterapevta in delovni terapevt, po potrebi oz. glede na bolnikove potrebe pa tudi logoped, klinični psiholog, psihiater, dietetik in socialni delavec. Poleg tima, ki je znotraj klinike, je pomembno tudi sodelovanje z zunanjimi strokovnjaki, in sicer z urologi, okulistami, dermatologi, osebnimi zdravniki, Zavodom za zdravstveno zavarovanje, zdravniško komisijo, invalidsko komisijo in z nevladnimi organizacijami ter društvi (9).

Medicinska sestra za multiplo sklerozo v tujini

Definicija Mednarodne organizacije medicinskih sester za multiplo sklerozo (International Organization of Multiple Sclerosis Nurses) navaja, da je MSN strokovnjak z dodatnimi veščinami, ki sodeluje s posamezniki z MS, širi znanje, njegovo moč in upanje (10).

Z razvojem zdravljenja in ob vse bolj zapleteni obravnavi bolnikov z MS je potreba po MSN narasla. MSN opredelimo kot diplomirano medicinsko sestro s specializiranim znanjem, veščinami in izkušnjami pri oskrbi bolnikov z MS in njihovih bližnjih. Vendar se natančna merila in kvalifikacije, ki so potrebne za MSN, zelo razlikujejo glede na kliniko in državo ter obsegajo širok razpon izobrazbe od diplome do doktorata. Poleg tega se delo MSN zelo razlikuje in je lahko omejeno na neposredno oskrbo bolnika ali pa je MSN zaposlena na kliniki, kjer bolnike z MS celostno vodijo MSN (6).

Razpoložljivost terapij za zdravljenje MS se med regijami zelo razlikuje in vse terapije niso na voljo v vseh državah (6). Tako se tudi sama definicija in vloga MSN razlikuje glede na razvitost države in lokalnih skupnosti na področju medicine.

V Avstraliji je uveljavljen naziv za MSN specializirana medicinska sestra za multiplo sklerozo (angl. *multiple sclerosis specialist nurse*, MSSN). Gre za medicinsko sestro z dodatnimi znanji, ki ima najmanj dve leti izkušenj na področju MS in svojo kvalifikacijo obnavlja na pet let (10). V Evropi je področje MSN najbolj razvito v Angliji, kjer MSN pridobijo veščine, ki jim omogočajo tudi odločanje o zdravljenju in obvladovanju simptomov MS (11).

Izid obravnave bolnika z multiplo sklerozo in vključevanje medicinske sestre za multiplo sklerozo

Ključni način dela MSN pri doseganju ustrezne kakovosti obravnave bolnikov vključuje vzpostavitev zaupljivega terapevtskega odnosa z zagotavljanjem učinkovitega sporazumevanja in sočutja. Pomembni so kakovost, obseg sporazumevanja ter količina časa, namenjenega bolniku. Podpora, dostopnost bolnikom in ustrezno sporazumevanje so ključni ob postavitvi diagnoze, začetku zdravljenja, obdobjih zagonov, pojavu neželenih učinkov zdravljenja in spremembi zdravljenja. MSN bolnikom nudijo podporo, nasvete in pomoč. Z bolnikom razvijejo zaupljiv odnos o pomembnih osebnih vprašanjih, kot so spolnost, depresija in dejavniki, povezani z življenjskim slogom. Z uporabo visoko razvitih veščin sporazumevanja lahko MSN pomirijo bolnike, jim dajo občutek podpore, zmanjšajo njihov občutek osamljenosti in povečajo sodelovanje (6).

Sama diagnoza MS in bolnikova reakcija nanjo je opisana kot travmatična, pretresljiva, moteča in osamitvena. Anksioznost ali nenadzorovana in negativna čustva so pokazatelji tveganja za razvoj depresije. Veščine MSN so osredotočene na sporazumevanje, klinično delo, izobraževanje in posvetovanje z bolnikom in njegovimi svojci. Zdravljenje MS, ki vključuje deljenje znanja, povezanega z boleznijo, lahko izboljša izid sprejemanja in izid samega zdravljenja (10).

RAZPRAVA

Zdravljenje MS ni le lajšanje simptomov z zdravili, temveč obsega tudi zapleteno prilagoditev bolnika na življenje z MS. Bolnike s kroničnimi boleznimi je treba poleg z medicinskega obravnavati tudi s psihološkega in sociološkega vidika (5).

Pomemben član zdravstvenega tima bolnikov z MS je MSN, ki je najpogostejše v stiku z bolniki in njihovimi svojci. MSN spremlja bolnika že od postavitve diagnoze, mu nudi oporo, posreduje strokovne podatke in literaturo ob zdravljenju. Odgovorna je za razdeljevanje zdravil in učenje bolnika o njihovem samostojnem jemanju. Bolnika spodbuja in mu pomaga, da bi čim bolj spoznal in sprejel svojo bolezen (12).

Vloga MSN je prepoznati tako fizične kot psihološke bolnikove potrebe. Naloge, ki jih izvaja, pripomorejo k boljšim izhodom MS in izboljšanju kakovosti bolnikovega življenja. MSN kot bolnikov zagovornik pomaga bolniku pridobiti, kar potrebuje in kar mu pripada. Ob tem bolnika poduči o bolezni in mu nudi čustveno podporo, da lahko nato tudi sam razvije občutek zagovornišтва (13).

Stopnja depresije in anksioznosti sta pri posameznikih z MS višji kot pri posameznikih z drugimi kroničnimi zdravstvenimi stanji. Obseg simptomov depresije in anksioznosti pri bolnikih z MS je lahko posledica stopnje sprejemanja bolezni, ki zajema proces sprijaznitve z dolgoročnimi posledicami bolezni in potrebne prilagoditve v posameznikovem življenju (14).

Witzig-Brandli in sodelavci so v raziskavi odkrili, da odnos MSN in bolnika daje bolniku možnost, da se odpre, zaupa in pokaže več čustev. Prav tako so v raziskavi poudarili vlogo MSN kot zagovornika bolnikovih želja in potreb v multidisciplinarnem timu. Ugotovili so tudi, da se posameznik z MS počuti popolnoma drugače, če ima ob porajanju dvomov in vprašanj na voljo kontaktno osebo. To poudarja potrebo po kontaktni osebi znotraj organizacije oz. multidisciplinarnega tima za MS (15).

Raziskave kažejo, da osebe z MS bistveno bolj delujejo, ko imajo podporo socialnega okolja (16, 17). Bolnik se bo lažje soočal s težavami, če bo od drugih ljudi, ki se mu zdijo pomembni, prejemal pozitivne, spodbudne informacije (16).

Ward-Abel in sodelavci so v raziskavi pokazali, da je kar 82 % vprašanih bolnikov mnenja, da bi MSN kontaktirali pred drugimi specialisti za MS (7). Punshon in sodelavci pa so ugotovili, da lahko MSN vplivajo tako na kakovost oskrbe kot tudi na boljšo celostno izkušnjo bolnika (18). Ti rezultati kažejo, kako pomembno vlogo ima MSN in njena prisotnost v procesu zdravljenja in obvladovanja MS.

MSN mora za dobro poznavanje področja obravnave bolnikov z MS neprestano širiti svojo vlogo in biti sposobna vzdrževanja tesnih terapevtskih vezi s svojimi bolniki. Potreben je stalen poklicni razvoj, ki MSN pomaga pri izpolnjevanju spreminjajočih se odgovornosti z uvedbo novih možnosti zdravljenja (6).

Dobro obveščeni bolniki so bolj zavzeti za zdravljenje. Zelo pomemben je odnos med bolnikom in zdravstvenim osebjem. Raziskave so pokazale, da zdravstveno osebje velikokrat nima ustreznega znanja in veščin, da bi bolnike spodbudilo k aktivnemu sodelovanju v procesu zdravljenja, zato je osebje treba usposobiti za pridobitev veščin za sporazumevanje in psihološko podporo (19). Sledenje razvoju, novim načinom zdravljenja MS in njihovim načinom delovanja, shemam odmerjanja ter koristim in tveganjem zahteva stalno strokovno usposabljanje MSN (6).

ZAKLJUČEK

MS, bolezen tisočeri obrazov, potrebuje individualno pogojene pristope zdravljenja in nudenja podpore. Vsak bolnik ima svoje potrebe, želje, vprašanja in dvome. Gre za diagnozo, ki jo je težko sprejeti. Poti sprejemanja so različno dolge, a nanje lahko vplivamo zdravstveni delavci in s tem zavrhamo napredovanje bolezni v zgodnejših fazah. Dobro oblikovan multidisciplinaren tim v veliki meri vpliva na kakovost življenja bolnika z MS.

MSN je pomemben člen v zdravstveni oskrbi bolnika z MS. Spremlja ga od samega začetka, ko je bolezen še v fazi diagnosticiranja, nato med potrditvijo diagnoze in izbiro primerne zdravljenja. Spremlja potek zdravljenja in bolniku nudi tako psihično kot fizično podporo pri izpolnjevanju temeljnih življenjskih dejavnosti. Vključevanje MSN v obravnavo bolnikov z MS in soočanja z njo ima velik vpliv na kakovost obravnave bolnikov z MS. V Sloveniji imajo bolniki na voljo tri centre za MS, ki delujejo v sklopu bolnišnic in nevroloških oddelkov ter ambulant. Bolniki pridejo na pregled k zdravniku nevrologu enkrat letno, zaželeno pa bi bilo enkrat na šest mesecev. Vključevanje MSN v obravnavo bolnikov z MS omogoča napredek pri zdravljenju bolnikov z MS, pripomore k dvigu ozaveščenosti, povečanju znanja bolnikov o MS in izboljšanju sodelovanja pri zdravljenju.

V Sloveniji uradno MSN še nimamo. Imamo pa medicinske sestre, ki delujejo na tem področju. Udeležujejo se izobraževanj in tako pridobivajo znanje. Da bi se lahko približali kakovosti oskrbe v tujini, bi potrebovali dobro zasnovan način dela MSN, s katerim bi natančno opredelili veščine, naloge in lastnosti MSN ter njeno vlogo.

LITERATURA

1. Potočnik Kodrun D. Kvaliteta življenja in soočenje družine z multiplo sklerozo. In: Simonič B, ed. Vloga družine v zasvojenosti in terapevtska praksa: zbornik povzetkov in člankov: III. kongres zakonskih in družinskih terapevtov Slovenije; 2012 Mar 3; Ljubljana, Slovenija; c2012. p. 85–98.
2. Krizmanič, T. Določanje ciljev fizioterapevtske obravnave pri bolnikih z multiplo sklerozo. *Rehabilitacija*. 2014; 13 (3): 54–9.
3. Ferjančič, M. Smernice za rehabilitacijo bolnikov z multiplo sklerozo. In: Marinček Č, Burger H, Goljar Kregar N, eds. Klinične smernice v fizikalni in rehabilitacijski medicini: zbornik predavanj; 2014; Ljubljana, Slovenija: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča; c2014. p. 77–83.
4. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, et al. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South east Asia and South Asia: A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2016; 46 (3): 209–21.
5. Kregelj L. Izkušnja doživljanja kronične bolezni in strategije soočanja z njo. *Družboslovne razprave*. 2015; 31 (78): 41–59.
6. Burke T, Dishon S, McEwan L, et al. The evolving role of the multiple sclerosis nurse: An international perspective. *Int J MS Care*. 2011; 13 (3): 105–12.
7. Ward-Abel N, Mutch, K, Husevin, H. Demonstrating that multiple sclerosis specialist nurses make a difference to patient care. *Br J Nurs*. 2010; 6 (7): 319–24.
8. Del Río-Muñoz B, Azanza-Munarriz C, Becerril-Ríos N, et al. Preferences toward attributes of disease-modifying therapies: The role of nurses in multiple sclerosis care. *J Neurosci Nurs*. 2022; 54 (5): 220–5.
9. KOBŽ: Center za multiplo sklerozo [internet]. Ljubljana: Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; c2016 [citirano: 2023 Feb 11]. Dosegljivo na: <http://www.kobz.si/si/index.php>.
10. MS Australia: Multiple sclerosis specialist nurses in Australia [internet]. Sydney: Multiple sclerosis Australia; c2023 [citirano: 2023 Feb 11]. Dosegljivo na: <https://www.msaustralia.org.au/nurses/>.
11. Mynors G, Perman, S, Morse M, eds. Defining the value of MS Specialist Nurses [internet]. Hertfordshire: Multiple Sclerosis Trust; c2023 [citirano: 2023 Feb 11]. Dosegljivo na: <https://www.mstrust.org.uk/sites/default/files/defining-the-value-of-ms-specialist-nurses-2012.pdf>. (2012).
12. Kolenc J, Krkoč V, Marušič Ž. Multipla skleroza pri mladostniku – priprava na življenje doma. *Slov pediatr*. 2016; 23 (2): 124–31.
13. Smrtka J, Brandis Brodkey M, Bitton Ben-Zacharia A, et al., eds. The dynamic multiple sclerosis nurse: Challenges, expanding role and future directions [Internet]. New York City (NY): Teva Neuroscience; c2010 [citirano 2023 Feb 14]. Dosegljivo na: https://www.researchgate.net/publication/278300677_The_Dynamic_Multiple_Sclerosis_Nurse_Challenges_Expanding_role_and_Future_Directions
14. Kiroopoulos L, Ward N, Rozenblat V. Self-concept, illness acceptance and depressive and anxiety symptoms in people with multiple sclerosis. *J Health Psychol*. 2021; 26 (8): 1197–206.
15. Witzig-Brändli V, Lange C, Gschwend S. et al. »I would stress less if I knew that the nurse is taking care of it«: Multiple Sclerosis inpatients' and health care professionals' views of their nursing-experience and nursing consultation in rehabilitation – A qualitative study. *BMC Nurs*. 2022; 21 (1): 232.
16. Ratajska A, Glanz BI, Chitnis T, et al. Social support in multiple sclerosis: Associations with quality of life, depression, and anxiety. *J Psychosom Res*. 2020; 138: 110252.
17. Rosiak K, Zagodzón P. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Psychiatr Pol*. 2017; 51 (5): 923–35.
18. Punshon G, Sopala J, Hannan G, et al. Modeling the multiple sclerosis specialist nurse workforce by determination of optimum caseloads in the United Kingdom. *Int J MS Care*. 2021; 23 (1): 1–7.
19. Câmara NAAC, Gondim APS. Factors associated with adherence to immunomodulator treatment in people with multiple sclerosis. *Braz J Pharm Sci*. 2017; 53 (1): 16132.

Tomaž Omerzu¹

Uporaba kliničnih bioloških označevalcev pri oblikovanju prognoze bolnikov z multiplo sklerozo

Use of Clinical Biomarkers in Prognostication of Patients With Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, klinični biološki označevalci, prognostični dejavniki, napredovanje bolezni

Multipla skleroza je kronična, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja. Zanja sta značilna zelo raznolika klinična slika in potek bolezni. Kljub napredku sodobne medicine trenutno poteka bolezen pri posameznih bolnikih z gotovostjo žal še ne moremo napovedati, nam pa lahko predviden potek bolezni pogosto osvetlijo in nakažejo klinični biološki označevalci. V članku predstavljamo vse pomembnejše klinične biološke označevalce, ki so nam lahko v pomoč pri oblikovanju prognoze in potencialno tudi pri odločitvah o zdravljenju. Vseeno se moramo ob tem zavedati tudi omejitve uporabe bioloških označevalcev pri posameznem bolniku.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, clinical biomarkers, prognostic factors, progression of disease

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system. It is characterized by a very diverse clinical picture and course of the disease. Despite the progress of modern medicine, the course of the disease in individual patients cannot be predicted with certainty at this stage, but (clinical) biomarkers can often illuminate and indicate the expected course of the disease. In the article, we discuss the most important clinical biomarkers that can help us determine the prognosis and potentially also help in the treatment decisions. However, it is also necessary to acknowledge the limitations of biomarkers in individual patients.

¹ Asist. dr. Tomaž Omerzu, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; omerzu.tomaz@gmail.com

UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična, vnetna, demielinizacijska in nevrodegenerativna bolezen osrednjega živčevja (1). Njen potek je pri bolnikih zelo raznolik, zato v vsakdanjem kliničnem okolju pogosto predstavlja velik izziv. V sodobni medicini je na voljo veliko zdravil za zdravljenje MS, kar nam omogoča personalizirano zdravljenje. Da bi bili pri zdravljenju uspešni, moramo poleg upoštevanja bolnikovih želja, življenjskega sloga in pridruženih bolezni upoštevati tudi pričakovan potek bolezni. Kljub temu da slednjega pri posamezniku ne moremo z gotovostjo napovedati, so nam lahko v pomoč klinični biološki označevalci. Veliko obstoječega znanja na področju kliničnih bioloških označevalcev smo pridobili iz raziskav spremljanja naravnega poteka bolezni (2).

FENOTIPSKA PRIMERJAVA POTEKA RECIDIVNO-REMITENTNIH IN PROGRESIVNIH OBLIK MULTIPLE SKLEROZE

Weinshenkerjeva raziskava je primerjala potek recidivno-remitentne multiple skleroze (RRMS) s potekom progresivne oblike bolezni in izsledki kažejo, da je pri prvi prognoza ugodnejša (3). Pomembne podatke smo pridobili tudi iz ene izmed opazovalnih raziskav Confavreuxa in sodelavcev o naravnem poteku bolezni. Slednja je razkrila, da je progresivna oblika bolezni povezana z zgodnejšo obliko nepovratne funkcionalne prizadetosti v primerjavi z bolniki, pri katerih se bolezen začne kot RRMS. Raziskava potrjuje tudi, da je, ko se enkrat razvije nepopravljiva funkcionalna prizadetost, časovni potek napredujoče invalidnosti primerljiv v obeh oblikah MS (4).

Izsledki raziskav Weinshenkerja in Kremenchutzkyja ter sodelavcev kažejo, da večina nezdravljenih in veliko zdravljenih bolnikov z RRMS sčasoma preide v sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS), pri kateri znaki funkcionalne pri-

zadetosti napredujejo brez prisotnosti zagonov MS (3, 5). Raziskava Kremenchutzkyja in sodelavcev je razkrila, da na prognozo najbolj neugodno vpliva ravno progresivna oblika MS. V raziskavi Confavreuxa in sodelavcev pa so ugotovili, da starost bolnika ob pojavu kliničnih znakov na prognozo vpliva bolj kot začetni potek MS – RRMS ali progresivna oblika MS (6).

POSLABŠANJE, POVEZANO Z ZAGONI, IN NAPREDOVANJE, NEODVISNO OD ZAGONOV

Pomembne podatke o kliničnih bioloških označevalcih smo pridobili iz opazovalne in randomizirane klinične raziskave Novartis-Oxford MS (NO.MS). Analiza v omenjeni raziskavi je zajemala več kot 27.000 bolnikov, pri katerih so v različnih časovnih intervalih zajeli približno 200.000 ocen po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Bolniki so bili spremljani v daljšem časovnem obdobju (do 15 let). Na podlagi dolgoročnih podatkov in analize le-teh so ovrednotili in opredelili dva različna mehanizma, za katera so menili, da doprineseta k razvoju funkcionalne prizadetosti (7):

- poslabšanje, povezano z zagoni (angl. *relapse associated worsening*, RAW) – potrjeno poslabšanje invalidnosti v treh do šestih mesecih, ki se začne v 90 dneh od začetka zagona bolezni (tj. nepopolno okrevanje po zagonu), in
- napredovanje, neodvisno od zagonov bolezni (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) – potrjeno poslabšanje funkcionalne prizadetosti v treh do šestih mesecih bodisi brez predhodnega zagona bolezni bodisi z začetkom več kot 90 dni po začetku zadnjega zagona.

Izsledki omenjene raziskave nakazujejo, da je RAW doprinesel k napredovanju funkcionalne prizadetosti predvsem v zgodnjih fazah MS. Poleg tega je RAW najpomembnejše gonilo poslabšanja MS, ki se je začela

v otroštvu. Vsaj tako pomembna je ugotovitev, da je tudi PIRA mogoče odkriti zgodaj v poteku MS neodvisno od izhodiščnega fenotipa, na funkcionalno prizadetost pa izraziteje vpliva predvsem v kasnejših fazah. Kot glavna negativna prognostična dejavnika za napredovanje funkcionalne prizadetosti sta se izkazala že predobstoječa funkcionalna prizadetost in starost (7).

Iz omenjene raziskave je pomembna tudi ugotovitev, da je uporaba imunomodulatorne terapije (IMT) odložila napredovanje invalidnosti za več let, kar je pomembno predvsem v sklopu koncepta o zgodnji uvedbi IMT s ciljem najuspešnejšega in najučinkovitejšega zdravljenja MS (7).

KONCEPT NEURODEGENERACIJE IN POSTOPNEGA PRIKRITEGA NAPREDOVANJA BOLEZNI

Na področju MS že dolgo poteka razprava o ključnem gonilu funkcionalne prizadetosti. Nekateri podatki zagovarjajo pomemben vpliv samih zagonov bolezni, medtem ko vse več podatkov govori v prid konceptu PIRA, povezanemu s »tiho« neurodegeneracijo osrednjega živčevja. S konceptom PIRA so skladni tudi podatki delovne skupine San Francisco MS-EPIC, ki je analizirala podatke bolnikov z RRMS ali s klinično izoliranim sindromom. Ugotovili so, da so bili zagoni MS povezani s prehodnim poslabšanjem funkcionalne prizadetosti, ne pa tudi s potrjenim napredovanjem funkcionalne prizadetosti (8).

V raziskavi Bischofa in sodelavcev so ugotovili, da je bila hitrejša atrofija vratne hrbtenjače povezana s krajšim časom do napredovanja bolezenskega procesa in s krajšim časom do prehoda v SPMS (9).

POMEN ZGODNJIH SIMPTOMOV V POVEZAVI S PROGNOZO BOLEZNI

Langer-Gould in sodelavci so sistematično pregledali in analizirali bolnike z RRMS in razkrili, da so bili s slabo prognozo najbolj povezani motnje mokrenja in/ali odvajanja

blata ob nastopu bolezenskega procesa ter nepopolno okrevanje po prvem zagonu MS. Ob tem sta dolgoročno izrazitejšo funkcionalno prizadetost pri bolnikih z RRMS napovedovala še kratko obdobje med prvim zagonoma bolezni in zgodnje napredovanje funkcionalne prizadetosti (10).

Nekoč so mislili, da so drugi simptomi in znaki MS ob nastopu bolezni povezani bodisi z ugodno prognozo (senzorični simptomi, vnetje optičnega živca) bodisi z neugodno prognozo (znaki okvare piramidnega sistema, znaki okvare možganskega debla in cerebelarni znaki) (2). Sodobnejše raziskave so ovrgle neodvisno vlogo omenjenih izhodiščnih simptomov/znakov pri prognozi (10).

Raziskava Weinshenkerja in sodelavcev, ki je analizirala progresivne oblike MS, je pokazala, da je izhodiščna polisimptomatska izraženost MS v primerjavi z monosimptomatsko izraženostjo povezana s pomembno krajšim časovnim intervalom do pojava SPMS (3).

NOSEČNOST

MS prizadene predvsem ženske in ima največjo incidenco v rodnem obdobju. Obstaja teorija, ki nosečnost povezuje z večjim tveganjem za zagon MS, vendar doseđani podatki tega ne potrjujejo – nekateri celo govorijo o nasprotnem. Drugi podatki kažejo, da je nekoliko večja verjetnost za zagon oz. poslabšanje MS kmalu po porodu. Celokupna nosečnost in zgodnje poporodno obdobje ne predstavljata dodatnega tveganja za poslabšanje. Podatki iz raziskave Langer-Goulda in sodelavcev iz leta 2017 govorijo o povezavi med MS pri ženskah in zmerno povečano stopnjo poroda s carskim rezom ter nižjo porodno težo novorojenčkov (11).

DEMOGRAFSKI PODATKI

Na pojavnost in potek MS ima po obstoječih podatkih vpliv tudi rasa. Veliko je epidemioloških podatkov o incidenci in

prevalenci pri različnih rasah, nekoliko manj pa je podatkov o klinični sliki in pričakovani prognozi MS v povezavi z raso. Po doslej znanih znanstvenih izsledkih se pri temnopoltih Američanih z MS bolezen pojavi pozneje kot pri belopoltih Američanih, statistično je pri prvih večja možnost razvoja motnje gibanja (12). Dodatno so ugotovili, da je pri temnopoltih Američanih z MS (12):

- večja verjetnost multifokalnih znakov in simptomov,
- večja verjetnost, da bodo imeli klinično prizadetost omejeno na optični živec in hrbtenjačo, in
- večja verjetnost za razvoj transverzalnega mielitisa v primerjavi z belopoltimi Američani z MS.

Podatki o vplivu spola na izraženost klinične slike oz. aktivnosti MS niso povsem skladni. Podatki ene izmed večjih raziskav na tem področju kažejo, da spol in starost ob začetku bolezni nista neodvisna prognostična dejavnika (12).

Izsledki raziskav kažejo, da bolniki z MS, ki zbolijo kasneje (po tridesetem letu), razvijejo funkcionalno prizadetost hitreje v primerjavi s tistimi, ki jim je bila MS diagnosticirana bolj zgodaj (12).

DRUGI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA PROGNOZO MULTIPLE SKLEROZE

S sprožitvijo MS ali z vplivom na potek MS povezujemo številne dejavnike. Za nekatere obstaja nekoliko trdnejša povezava v primerjavi z drugimi. Ni prepričljivih dokazov, ki bi govorili v prid povezavi med MS (bodisi sprožitvijo bodisi z zagoni bolezni) in telesno poškodbo. Nekoliko drugače je s ponavljajočimi se pretresi možganov, kjer obstaja povezava s sprožitvijo MS. Dokazi govorijo tudi o povezavi kajenja cigaret s povišano stopnjo prehoda iz RRMS v SPMS. Debelost v otroštvu in adolescenci lahko prav tako poveča tveganje za MS (12).

ZAKLJUČEK

MS v sodobnem kliničnem okolju še vedno predstavlja bolezen z zelo raznoliko klinično sliko in ne povsem predvidljivim potekom bolezenskega procesa. Pregled literature razkrije, da so nam na voljo številni klinični biološki označevalci, ki so lahko v ustreznem kliničnem kontekstu uporabni pri izbiri imunomodulatornega zdravlila in oceni pričakovane prognoze.

LITERATURA

1. Yang J, Hamade M, Wu Q, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (11): 5877.
2. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122: 371–91.
3. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36 (Suppl 1): S6–11.
4. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000; 343 (20):1430–8.
5. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain.* 2006; 129 (Pt 3): 584–94.
6. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain.* 2006; 129 (Pt 3): 595–605.
7. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022; 145 (9): 3147–61.
8. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019; 85 (5): 653–66.
9. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, et al. Spinal cord atrophy predicts progressive disease in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2022; 91 (2): 268–81.
10. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Arch Neurol.* 2006; 63 (12): 1686–91.
11. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwig K, et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2017; 89 (6): 563–9.
12. Olek MJ, Howard J. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. Post TW, ed [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2022 [citirano 2023 Jan 30]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults>

Uroš Rot¹, Andreja Emeršič²

Biološki označevalci v likvorju pri multipli sklerozi – korak k bolniku prilagojeni medicini?

Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Multiple Sclerosis – A Step Towards Personalized Medicine?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, likvor, biološki označevalci, proste lahke verige kapa, lahke verige nevofilamentov

Številne terapevtske možnosti za multiplo sklerozo omogočajo, da zdravljenje prilagajamo posamezniku glede na potek in aktivnost njegove bolezni, ocenjeno tveganje za neželene učinke, pridružene bolezni, življenjski slog in želje posameznika. Kljub temu je zaradi heterogenosti bolezni in pomanjkanja specifičnih farmakogenomskih označevalcev odziv na zdravljenje težko napovedati. Zato je še posebej pomembno individualno spremljanje uspešnosti terapije in obvladovanje ter preprečevanje hudih neželenih učinkov. Pri pravočasnem odkrivanju nezadostnega terapevtskega odziva so nam lahko v veliko pomoč različni biološki označevalci. Z analizo likvorja dobimo informacijo o vnetni aktivnosti bolezni, kar predstavlja dodano vrednost pri postavitvi diagnoze. Poleg oligoklonalnih trakov v diagnostični obravnavi vse pogosteje uporabljamo tudi proste lahke verige kapa v likvorju. Številni biološki označevalci v likvorju izkazujejo prognostični potencial, najbolj obetavne med njimi so gotovo lahke verige nevofilamentov. Ker jih je z razvojem visoko občutljivih tehnologij mogoče določati tudi v serumu, bi v bližnji prihodnosti lahko postali pomembni pri spremljanju poteka multiple skleroze in zgodnjem prepoznavanju učinkovitosti terapije.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, cerebrospinal fluid, biomarkers, kappa free light chains, neurofilament light chain

Numerous treatment options for multiple sclerosis allow for a personalized approach to treatment that accounts for individual differences in disease course and activity, the likelihood of adverse events, comorbidities, individual's preferences, and lifestyle. Due to the heterogeneous nature of the disease and lack of specific pharmacogenomic biomarkers, reliable prediction of response to treatment remains challenging. Currently, therapy for an individual patient is optimized by careful risk stratification, and frequent safety and

¹ Prof. dr. Uroš Rot, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; uros.rot@kclj.si

² Andreja Emeršič, mag. farm., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana

drug efficacy monitoring. Different radiological and fluid biomarkers can be used in the assessment of early therapeutic effects and may serve as indicators of suboptimal response to therapy. Cerebrospinal fluid analysis reveals central nervous system inflammation and thus provides an added value in the diagnosis of multiple sclerosis. In addition to oligoclonal bands, immunoglobulin kappa free light chain index has been acknowledged as a sensitive diagnostic biomarker. Prognostic value of many cerebrospinal fluid biomarkers has been studied in multiple sclerosis, of which neurofilament light protein appears the most promising. With the emergence of highly sensitive technologies, the quantification of serum neurofilament light protein has become available and could be used to monitor the disease course and early treatment response in near future.

UVOD

Multipla skleroza (MS) danes lahko zdravimo z več kot 15 različnimi učinkovinami, ki vplivajo na potek bolezni in so različno učinkovite, varne in prenosljive. Dostopnost številnih zdravil omogoča prilagajanje zdravljenja posamezniku, a velika izbira predstavlja tudi izziv pri izboru primerne terapije za posameznega bolnika (1, 2).

Pri izboru zdravila so nam v precejšnji pomoč že splošna načela za zdravljenje MS. Eno od takih je priporočilo za zgodnje zdravljenje, saj so vsa zdravila, ki vplivajo na potek bolezni, protivnetna, vnetje pa je najbolj izrazito ravno v zgodnjem poteku MS. Drugo, sodobnejše priporočilo je zgodnje zdravljenje z učinkovitimi zdravili, ki po zadnjih raziskavah izkazujejo dolgoročno prednost v primerjavi z zmerno učinkovitostjo in varnejšo terapijo (1).

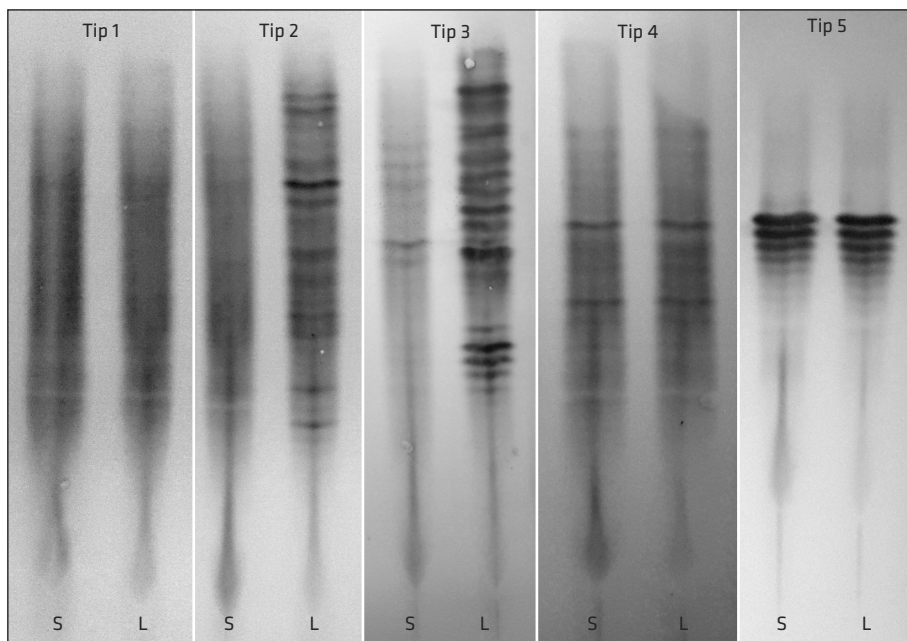
Pri individualizirani obravnavi bolnikov z MS so nam v veliko pomoč biološki označevalci, tako klinični, radiološki kot tudi laboratorijski. Analiza likvorja je pomembna, saj potrdi prisotnost vnetja pri MS. Diagnostični označevalci omogočajo zgodnejšo, pravilno postavitev diagnoze MS, kar je ključno z vidika zgodnjega zdravljenja (1, 2). Nekateri laboratorijski označevalci nam lahko pomagajo pri napovedi poteka bolezni, prisotnost označevalcev slabše prognoze pa pomembno usmerja začetno izbiro zdravljenja. Z razvojem visoko občutljivih metod lahko nekatere izmed uvelja-

vljenih bioloških označevalcev v likvorju določamo tudi v krvi, kjer se nahajajo v nekaj desetkrat nižjih koncentracijah, zaradi česar si kmalu ometamo nove biološke označevalce za spremljanje učinkovitosti zdravljenja (2).

DIAGNOSTIČNI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI

Visoka diagnostična občutljivost oligoklonalnih trakov (OT) pri MS je znana že skoraj 70 let. OT so precipitanti imunoglobulinov G (IgG), ki nastajajo pri izoelektričnem fokusiranju beljakovin in kasnejši imunodetekciji na membrani. V evropskem prostoru velja soglasje pri podajanju rezultatov določanja OT, ki naj bi jih razvrstili v enega od petih različnih vzorcev (3). OT v likvorju, ne pa tudi v serumu (tip 2 ali tip 3, slika 1), odražajo intratekalno sintezo IgG in so prisotni pri več kot 90 % bolnikov z MS na naši kliniki. Ob prvem zagonu bolezni – klinično izoliranem sindromu (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS) – ima OT v likvorju 70–80 % bolnikov (4). Prisotnost OT v likvorju ni specifična za MS, zato rezultate vedno interpretiramo v kontekstu klinične slike.

Poleg sestavljenih imunoglobulinov izločajo limfociti B tudi proste lahke verige kapa (angl. *kappa free light chains*, KFLC) in lambda (angl. *lambda free light chains*, LFLC), ki nastajajo v do 40-% presežku glede na težke verige. Z določanjem KFLC v likvorju lahko ob upoštevanju serumskih koncentracij in količnika albumina (funk-



Slika 1. Različni vzorci (tipi) oligoklonalnih trakov pri vzporedni analizi seruma in likvorja. Do intratekalne sinteze imunoglobulinov G (IgG) prihaja pri tipu 2 in 3 (trakovi v likvorju, ki jih ni opaziti v serumu). S – serum, L – likvor.

cija krvno-likvorske pregrade) izračunamo indeks KFLC, ki odraža lokalno – intratekalno sintezo KFLC. Številne raziskave v zadnjih letih so pokazale, da indeks KFLC dosega vsaj enako ali višjo diagnostično občutljivost kot OT. Zvišane vrednosti KFLC ugotavljamo pri 95 % naših bolnikov z MS (5, 6). Obenem je določanje indeksa KFLC bistveno lažje, hitrejše, cenejše, rezultati pa niso podvrženi subjektivni interpretaciji, zato se vse pogosteje uporablja v klinični praksi (7). Pri naših bolnikih s CIS in negativnimi OT opazimo zvišan indeks KFLC v približno 4 % primerov, kar bi lahko odražalo zgodnjo vnetno aktivnost in pojasnilo višjo diagnostično občutljivost testa v primerjavi z določanjem OT in intratekalno sintezo po Reiberju.

PROGNOSTIČNI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI

Ob številnih terapevtskih možnostih za MS so informacije o predvidenem poteku

bolezni izjemno pomembne. Že zgoraj omenjena diagnostična testa (OT in indeks KFLC) imata prognostičen pomen. Pri bolnikih s CIS, ki še ne izpolnijo meril za MS, prisotnost OT ali zvišan indeks KFLC namreč napove nove zagone bolezni in visoko tveganje za zanesljivo MS. Z manj ugodnim prognostičnim potekom je povezana tudi intratekalna sinteza imunoglobulinov M (IgM), a jo v praksi pri naših bolnikih redko vidimo. Vlogo limfocitov B v patogenezi MS dodatno nakazujejo raziskave, v katerih so ugotovili povezavo med aktivatorjem limfocitov B, kemokinom CXCL13 (angl. *chemokine (C-X-C motif) ligand 13*) in neugodnim potekom bolezni (8).

Med prognostičnimi biološkimi označevalci je največ podatkov o bioloških označevalcih propada aksonov (beljakovine nevrofilamentov), razraščanja in aktivacije mikroglije (hitinazi podobna beljakovina YKL-40, znana tudi kot CH3L1 (angl. *chitinase 3-like 1*)) in označevalcih astroglioze, npr.

glialna fibrilarna kislina beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP).

Nevrofilamenti so gradniki celičnega skeleta aksonov. Sestavljeni so iz beljakovin različnih velikosti – lahke verige nevrofilamentov (angl. *neurofilament light chain*, NfL) (~ 70 kDa), srednje verige nevrofilamentov (angl. *neurofilament medium chain* NfM) (~ 150 kDa) in težke verige nevrofilamentov (angl. *neurofilament heavy chain* NfH) (~ 200 kDa). Njihovo fiziološko obnavljanje je počasno, šele propad aksonov v okviru nevrodegenerativne bolezni, travme, vnetja ali kapi vodi v sproščanje večjih količin nevrofilamentov v zunajcelično tekočino, likvor, lahko tudi v kri, odvisno od obsega poškodbe (9). Najbolj preučevani pri MS so NfL. Zvišane koncentracije NfL v likvorju napovedujejo nove zagone bolezni in pojav novih lezij na MR ter so povezane s hitrostjo in stopnjo okrevanja po zagonu. Raziskave so pokazale, da so NfL v likvorju povezani z akutno aksonsko okvaro (vrednosti so praviloma višje do 3 mesece po zagonu) in so manj primerni za napovedovanje dolgoročne prizadetosti pri MS (9). Zvišane vrednosti NfL v likvorju niso specifične za posamezno bolezen (le za proces propadanja aksonov), zato jih vedno interpretiramo v kliničnem kontekstu. Bistveno višje koncentracije kot pri MS na primer opazimo pri hitro napredujočih degenerativnih boleznih, kot sta amiotrofična lateralna skleroza ali frontotemporalna demenca (9). Pri zdravih preiskovancih so koncentracije NfL v likvorju močno odvisne od starosti preiskovanca, zato v Laboratoriju za likvorsko diagnostiko vrednosti običajno podajamo tudi kot mnogokratnik pričakovanih koncentracij glede na starostno kategorijo.

Procesi astroglije in aktivacije mikroglije so po drugi strani bolj povezani z napredovanjem prizadetosti zaradi MS. YKL-40 je glikoprotein, ki nastaja v astrocitih in celicah mikroglije. V kliničnih raziskavah je pri bolnikih z recidivno-remitentno obliko

multiple skleroze (RRMS) in pri bolnikih s primarno progresivno obliko multiple skleroze (PPMS) YKL-40 bolje sovpadal s stopnjo prizadetosti pri MS kot NfL. GFAP je označevalec brazgotinjenja pri MS, kar je pomemben patološki substrat progresije pri bolezni. Pri zgodnji MS je GFAP v likvorju povezan z napredovanjem prizadetosti zaradi bolezni. V eni izmed raziskav je serumski GFAP bolj predvidel stopnjo prizadetosti pri MS kot GFAP v likvorju, kar lahko pojasnimo z neposrednim prehajanjem GFAP v kri in slabšo stabilnostjo GFAP v likvorju (10). Vlogo serumskega GFAP pri PPMS skušamo trenutno ovrednotiti v raziskovalnem projektu Evropskega konzorcija za biološke označevalce pri MS (projekt BioMS *eu*). Serumski GFAP sicer izkazuje klinično uporabnost tudi pri napovedovanju aktivnosti bolezni v spektru optičnega nevromielitisa (11).

Eden od pomembnih vidikov MS je izboljšanje simptomov (remisija) z zmanjšanjem vnetja in remielinizacijo, zato bi bili izjemno pomembni biološki označevalci regeneracije bolezni. Rastni dejavnik GAP43 (angl. *growth associated protein 43*) označuje integriteto sinaps in regeneracijo tkiva. V raziskavah so ugotovili, da je znižanje GAP43 v likvorju značilno za napredujočo MS, ni pa ga mogoče opaziti pri zgodnji RRMS (12).

BIOLOŠKI OZNAČEVALCI ZA SPREMLJANJE POTEKA IN AKTIVNOSTI BOLEZNI

Ob številnih terapevtskih možnostih je stalno spremljanje bolnika z MS nujno. Trenutno si pri vrednotenju stanja najbolj pomagamo s kliničnimi (zagoni, napredovanje prizadetosti) in radiološkimi označevalci aktivnosti bolezni (nove ali obarvane lezije na MR glave). Sodobne, visoko občutljive metode (Simoa® in kemiluminiscenca) že omogočajo določanje nizkih koncentracij beljakovin iz osrednjega živčevja v serumu ali plazmi. Glavna prednost določanja bio-

loških označevalcev v periferni krvi je neposreden odraz aktivnosti bolezni v času. Največ podatkov imamo o serumskem NfL, nekaj pa tudi o serumskem GFAP. Koncentracije NfL v serumu zelo dobro korelirajo z NfL v likvorju in so zato povezane z zagoni in aktivnostjo bolezni na MR glave. Ob uvedbi imunskega zdravljenja se koncentracije NfL v serumu znižajo, nivo znižanja pa je povezan z učinkovitostjo zdravila (9). Velika raziskava na več kot 10.000 vzorcih pri več kot 5.000 bolnikih z MS je pokazala, da so serumski NfL precej zanesljivo napovedali klinično in radiološko aktivnost bolezni. Bolniki z višjimi koncentracijami NfL v serumu so imeli večje tveganje za aktivnost bolezni, četudi so bili opredeljeni kot klinično stabilni. Serumske koncentracije NfL pri bolnikih, ki so prejeli monoklonska protitelesa (alemtuzumab, okrelizumab, rituksimab ali natalizumab), so bile primerljive z vrednostmi pri kontrolnih preiskovancih, pri tistih na osnovnem zdravljenju (interferon β ali glatiramer acetat) pa so ostale zvišane (13). Rezultati omenjene raziskave so pokazali, da bi NfL v serumu lahko uporabili za ugotavljanje subklinične aktivnosti pri posameznikih z MS. Serumski NfL bi lahko služili tudi kot

primerjalni kazalec učinkovitosti različnih zdravil v kliničnih raziskavah. Praktična težava pri uporabi NfL v serumu ostaja ne povsem pojasnjen vpliv morebitnih pridruženih, pogostih nevroloških bolezni (poškodbe glave, zgodnja Alzheimerjeva bolezen) in vpliv nekaterih sistemskih bolezni, kot sta sladkorna bolezen in ledvična odpoved, za kateri je znano, da sta povezani z višjimi serumskimi koncentracijami NfL.

ZAKLJUČEK

Z naraščanjem terapevtskih možnosti postaja vse pomembnejše spremljanje uspešnosti terapije in prilagajanje zdravljenja posamezniku. Laboratorijske preiskave likvorja so nam v veliko pomoč pri postavitvi diagnoze in delno tudi pri napovedovanju prognoze MS. Prednost likvorskih bioloških označevalcev je, da odražajo bolezenski proces v času, ko je bila preiskava opravljena. S prihajajočimi biološkimi označevalci v serumu bi lahko še bolje spremljali potek bolezni in zgodaj prepoznali nezadostno učinkovitost zdravil. Z nadaljnjo standardizacijo merilnih postopkov in ustrezno klinično validacijo bomo lahko najobetavnejše med njimi verjetno kmalu uporabljali tudi v klinični praksi.

LITERATURA

1. Rot U, Brecl-Jakob G, Šega-Jazbec S, et al. Disease-modifying therapy for multiple sclerosis in Slovenia: Analysis of 20 years of treatment. *RAD CASA – Medical Sciences*. 2022; 552 (58–59): 28–34.
2. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15 (5): 287–300.
3. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (9): 913–22.
4. Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108 (3): 271–4.
5. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebi F, et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. *Mult Scler*. 2016; 22 (4): 502–10.
6. Emeršič A, Anadolli V, Krsnik M, et al. Intrathecal immunoglobulin synthesis: The potential value of an adjunct test. *Clin Chim Acta*. 2019; 489: 109–16.
7. Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. *Mult Scler*. 2020; 26 (8): 912–23.
8. DiSano K, Gilli F, Pachner A. Intrathecally produced CXCL13: A predictive biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6 (4): 2055217320981396.
9. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14 (10): 577–89.
10. Abdelhak A, Hottenrott T, Morenas-Rodriguez E, et al. Glial activation markers in CSF and serum from patients with primary progressive multiple sclerosis: Potential of serum GFAP as disease severity marker? *Front Neurol*. 2019; 10: 280.
11. Aktas O, Smith MA, Rees WA, et al. Serum glial fibrillary acidic protein: A neuromyelitis optica spectrum disorder biomarker. *Ann Neurol*. 2021; 89 (5): 895–910.
12. Rot U, Sandelius A, Emeršič A, et al. Cerebrospinal fluid GAP-43 in early multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018; 4 (3): 2055217318792931.
13. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022; 21 (3): 246–57.

Katarina Šurlan Popovič¹

Vloga slikovnih bioloških označevalcev pri multipli sklerozi

The Role of Imaging Biomarkers in Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: magnetna resonanca, slikovni biološki označevalci, multipla skleroza

Prikaz demielinizacijskih sprememb z MR je najpomembnejši biološki označevalec za diagnozo in spremljanje aktivnosti multiple skleroze, kot tudi za oceno učinkovitosti vseh trenutno odobrenih načinov zdravljenja, ki vplivajo na potek bolezni. V prispevku se osredotočamo na MR-sekvence in znake, ki služijo kot slikovni biološki označevalci za multipla sklerozo in njihovo klinično uporabnost.

ABSTRACT

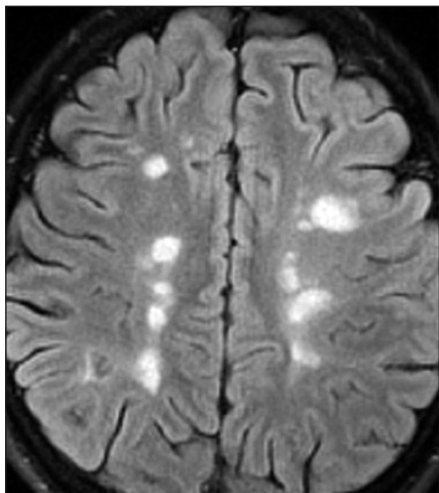
KEY WORDS: magnetic resonance imaging, imaging biomarkers, multiple sclerosis

Imaging biomarkers, especially demyelination, have the most important role in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. They are crucial for evaluating the efficacy of all currently approved disease-modifying treatments. This review focuses on specific imaging techniques and signs that serve as imaging biomarkers for multiple sclerosis as well as their clinical utility.

¹ Prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katarina.surlan@kclj.si

UVOD

Prikaz demielinizacijskih sprememb z MR je po veljavnih diagnostičnih merilih najpomembnejši biološki označevalec za diagnozo, spremljanje aktivnosti bolezni in učinkovitosti vseh trenutno odobrenih zdravil za multiplo sklerozo (MS) (1). Z razvojem MR-naprav jakosti polja 3T in več, razvojem novih sekvenc in načinov obdelave slike se je izboljšala natančnost radio-loške diagnoze MS in razlikovanje za MS značilnih sprememb od drugih vnetnih

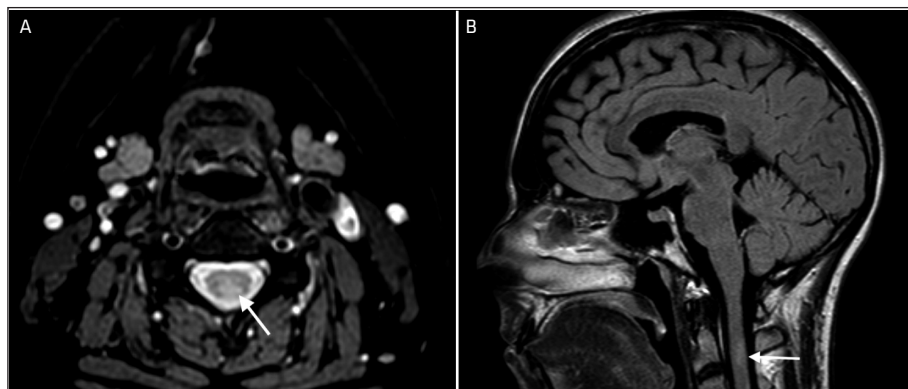


Slika 1. Periventrikularne demielinizacijske spremembe: Dawsonovi prsti pri načinu slikanja z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR).

bolezni osrednjega živčnega sistema (2). MR-biološki označevalci so pripomogli tudi k razumevanju patoloških procesov, ki se pojavljajo pri progresivni MS, kar je pomembno vplivalo na rezultate zadnjih kliničnih raziskav, ki se ukvarjajo z zdravlili, ki spreminjajo potek bolezni in ščitijo osrednji živčni sistem pred boleznijo (1). Spremembe možganovine pri MS so dobro zamejene ovalne spremembe, v premeru večje kot 3 mm. Glede na anatomske položaj jih delimo na subkortikalne, periventrikularne in spremembe v zadnji kotanji. Demielinizacijske spremembe, ki ležijo ob medularnih venah periventrikularno in v korpus kalozumu, imenujemo Dawsonovi prsti (slika 1). Spremembe v hrbtenjači so klinaste oblike, ležijo v lateralnem in posteriornem delu hrbtenjače in zajemajo en odsek hrbtenice ali manj (slika 2). Najpomembnejša vloga MR je ocena aktivnosti bolezni, ki je po diagnostičnih merilih opredeljena kot pojav novih T2-hiperintenzivnih sprememb, povečanje predhodno obstoječih T2-sprememb ali pojav T1-sprememb, ki kopičijo gadolinijevo kontrastno sredstvo (Gd-KS) (3).

MR-biološki označevalci, ki se uporabljajo v vsakodnevni klinični praksi za diagnozo in spremljanje bolezni, so (4):

- spremembe na T1-poudarjeni sekvenci, ki kopičijo Gd-KS,



Slika 2. Demielinizacijska sprememba (bela puščica) v posteriornem delu vratne hrbtenjače na T2-obteženi sekvenci v transverzalni (A) in sagitalni (B) ravnini.

- povečanje števila in velikosti sprememb na T2-poudarjeni sekvenci v primerjavi s predhodno MR,
- povečanje sprememb na T1-poudarjeni sekvenci,
- ocena atrofije možganovine (avtomatična ali ročna ocena) in
- prisotnost sprememb v možganski skorji.

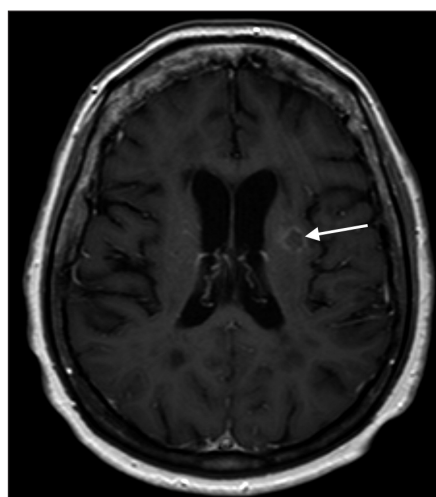
HIPERINTENZIVNE SPREMEMBE BELE MOŽGANOVINE NA T2-POUDARJENI SEKVENCI

Spremembe bele možganovine so najbolj značilen radiološki biološki označevalec MS. Predstavljajo mešanico patoloških procesov, kot so vnetje, demielinizacija in nevrodegeneracija. Pojavnost in izraženost posamezne spremembe se pri posameznem bolniku lahko spreminjata v času, zato jih delimo na akutne in kronične aktivne oz. neaktivne spremembe bele možganovine (1). Tako radiološka kot patološka razdelitev temelji na stopnji celičnosti in demielinizacije. Remielinizacija je pomemben proces, ki ga težko ocenjujemo tako radiološko kot patološko. Na T2-obteženi sekvenci imajo remielinizirane spremembe zvišan signal, zato je pomembna primerjava s predhodnimi MR (5). Na MR-napravah višje jakosti (npr. 7T) remielinizacijo sprememb opazujemo kot podaljšanje T1-časa. T2-hiperintenziven signal demielinizacijskih sprememb je zelo občutljiv in hkrati nespecifičen, saj ga opazujemo pri akutnih demielinizacijskih spremembah kot posledico vnetnega edema, pri kroničnih spremembah kot posledico izgube aksonov in pri subakutnih kot mešanico vsega naštetega (1). Zaradi nespecifičnosti signala ostajata število in velikost/povečanje sprememb najpomembnejša biološka označevalca aktivnosti oz. napredovanja bolezni. Število T2-sprememb na štirih značilnih anatomskih položajih, tj. jukstakortikalna in periventrikularna bela možganovina, spremembe infratentorialno in v hrbtenjači, je vključeno tudi v McDonaldsova merila iz leta 2010 (3). Za oceno povečanja

posamezne T2-spremembe in njihove celokupne prostornine uporabljamo napredne MR-tehnike, ki nam omogočajo odštevanje oz. subtrakcijo sprememb in spadajo v dodatno opremo t. i. umetne inteligence (2).

OJAČITEV SIGNALA SPREMOMB PO GADOLINIJEVEM KONTRASTNEM SREDSTVU NA T1-POUDARJENI SEKVENCI

Bolezenske spremembe v možganovini kopičijo Gd-KS zaradi porušene krvno-možganske pregrade. Za enak mehanizem gre tudi pri aktivnih demielinizacijskih spremembah. Kopičenje Gd-KS povzroča ojačitev signala v demielinizacijskih spremembah in je znak aktivne bolezni. Aktivne demielinizacijske spremembe ohranijo ojačitev signala po Gd-KS v povprečju tri tedne (4). V tistih spremembah, pri katerih ojačitev signala po Gd-KS vztraja več kot en mesec, verjetno ne bo prišlo do remielinizacije in bodo prešle v t. i. črne luknje. Vzorec ojačitve signala po Gd-KS je odvisen od starosti spremembe in eventualnega zdravljenja s protivnetnimi zdravili. Večina aktivnih sprememb kopiči Gd-KS razpršeno ali obročasto (slika 3).



Slika 3. Obročasta ojačitev signala periventrikularne demielinizacijske spremembe na T1-poudarjeni sekvenci po vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS).

Obročasta ojačitev signala po Gd-KS je lahko tudi kasnejši vzorec sprememb, ki so se predhodno razpršeno kopičile (5).

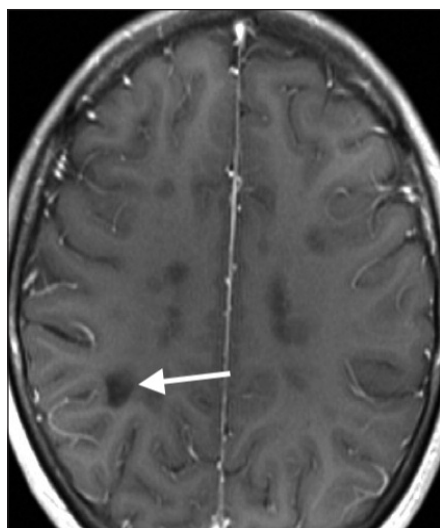
ČRNE LUKNJE

Črne luknje so demielinizacijske spremembe, ki so na T1-poudarjeni sekvenci izrazito hipointenzivne in imajo na T2-poudarjeni sekvenci hiperintenziven signal. Večina T1-hipointenzivnih sprememb je reverzibilnih, če pa vztrajajo več kot šest mesecev, jih imenujemo črne luknje (slika 4). Histološko črne luknje predstavljajo gliozo z atrofici, ki niso mielinizirani (2). Število črnih lukenj je neposredno povezano z nevrološko prizadetostjo oz. invalidnostjo bolnikov, zato jih radiolog mora opisati v izvidu. Za oceno njihovega števila in velikosti se danes uporabljajo računalniški programi za kvantifikacijo oz. umetna inteligenca (3).

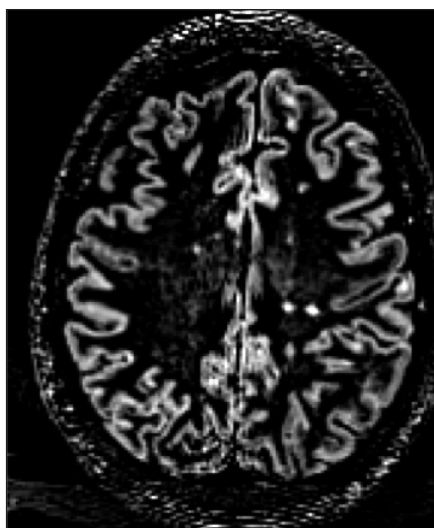
DEMIELINIZACIJSKE SPREMEMBE MOŽGANSKE SKORJE

Demielinizacijske spremembe možganske skorje so pogoste in prisotne že zgodaj

v bolezni. Zaradi njihove majhnosti in nizke mielinizacije skorje jih je z običajnimi MR-napravami težko prikazati (1). Razvoj sekvence z zasičenjem signala tekočine in bele možganovine (angl. *double inversion recovery*, DIR) in sekvence s 3D T1-hitrim gradientnim odmevom z dodatnim pulzom za pripravo poudarjenosti (angl. *magnetization prepared 2 rapid acquisition gradient echo*, MP2RAGE) nam je omogočil prikaz demielinizacijskih sprememb možganske skorje. Vendar jih na MR-napravah jakosti 1,5 in 3T vidimo v le do 10 % (2). Demielinizacijske spremembe možganske skorje delimo v štiri skupine. V prvo skupino se uvrščajo spremembe, ki zajemajo sivo in belo možganovino (slika 5). V drugi skupini so spremembe, ki so izključno v sivi možganovini, v tretji subpialne spremembe in v četrti spremembe, ki zajemajo celotno širino možganske skorje (3). Raziskave so pokazale, da so demielinizacijske spremembe skorje pogostejše pri bolnikih s progresivno obliko MS, kar se kaže v invalidnosti bolnikov. Do sedaj tudi ni znano, ali zdravila,



Slika 4. Značilen videz črne luknje na T1-poudarjeni sekvenci.



Slika 5. Demielinizacijske spremembe možganske skorje in pod njo ležeče bele možganovine (juktakortikalne) na sekvenci z zasičenjem signala tekočine in bele možganovine (angl. *double inversion recovery*, DIR).

ki se uporabljajo za zdravljenje MS, zavirajo nastanek demielinizacijskih sprememb v možganski skorji (1). Demielinizacijske spremembe v skorji imajo različen signal in ojačitev signala po Gd-KS v primerjavi s spremembami bele možganovine, kar kaže na različen potek vnetja in zapiranja krvno-možganske pregrade obeh področij možganovine (3).

ZNAK CENTRALNE VENE

Raziskave so pokazale, da ima 94 % perivetrikularnih demielinizacijskih sprememb znak centralne vene. Najdemo ga tudi v talamusu, malih možganih in možganskem deblu (1). Znak centralne vene opazujemo na z magnetno dovzetnostjo obteženi sekvenci (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) in pri načinu slikanja z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) (slika 6). Znak centralne vene je značilen za demielinizacijske spremembe MS, ni pa 100-% specifičen (3). Ko opišemo znak centralne vene v izvidu, moramo veno videti kot tanko črto

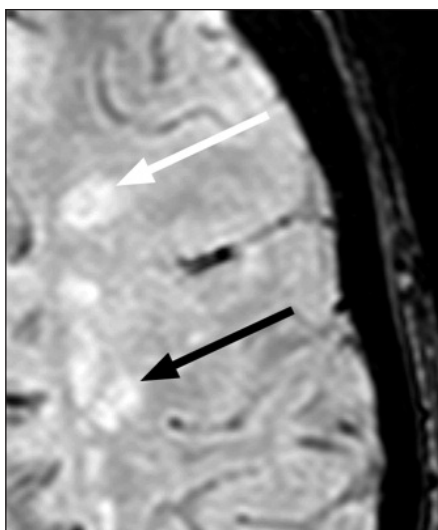
ali piko, ki poteka skozi celotno spremembo v vsaj dveh ravninah, pravokotnih ena na drugo (4). Znak centralne vene lahko uporabljamo za prepoznavo T2-hiperintenzivnih sprememb MS, pri čemer pa mora biti izpolnjeno vsaj eno od treh meril (3):

- 40 % T2-hiperintenzivnih mora imeti znak centralne vene,
- šest ali več sprememb z znakom centralne vene ali
- če je sprememb manj kot šest, mora biti tistih z znakom centralne vene več kot tistih brez.

S temi merili lahko ločimo MS-spremembe od sprememb, značilnih za bolezni malih žil, vaskulitisov in drugih avtoimunih bolezni. Raziskave so pokazale, da je znak centralne vene enako pogost pri vseh kliničnih oblikah MS. Znak centralne vene pomembno prispeva k občutljivosti MR za prepoznavo MS-sprememb, vendar le na MR-napravah z večjo jakostjo magnetnega polja (2).

ATROFIJA MOŽGANOV

Izguba prostornine možganov pri bolnikih z MS je posledica izgube aksonov in demielinizacije. Hkrati izgubo prostornine povzroča zdravljenje s kortikosteroidi zaradi zaviranja vnetja in zmanjšanja edema, govorimo o t. i. psevdoatrofiji (2, 5). Atrofijo možganovine pri teh bolnikih povzročajo tudi pridružene bolezni in življenjske navade, kot so hipertenzija, kajenje ali uživanje alkohola. Zaradi prepletanja vzrokov atrofija ne predstavlja zanesljivega biološkega označevalca napredovanja bolezni. Kljub temu so dosedanje raziskave pokazale, da je letno napredovanje atrofije pri bolnikih s klinično dokončno MS desetkrat večje kot pri zdravih kontrolah (1, 3). Napredovanje atrofije je napovedni dejavnik kognitivnega upada in invalidnosti. Predvsem atrofija možganske skorje je bolj zanesljiv napovedni dejavnik oz. biološki označevalec, saj ni tako podvržena posledicam vnetja, edema in nastanku glioze (4). Ocena



Slika 6. Znak centralne vene (puščici) v periventrikularni demielinizacijski spremembi na z magnetno dovzetnostjo obteženi sekvenci (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI).

možganske atrofije s prostim očesom je popolnoma nezanesljiva, saj oko tako majhnih sprememb ni sposobno zaznati (3). Uporaba računalniških programov z možnostjo razčlenitve nam omogoča ločeno oceno atrofije sive in bele možganovine. Meritve atrofije naj bi bile vključene v radiološki izvid, če ima ustanova tako orodje na razpolago. Meritve se naredijo na 3D-T1-poudarjeni sekvenci v sagitalni ravnini v področju korpus kalozuma in v tranzverzalni ravnini v področju tretjega ventrikla (1). Atrofija hrbtenjače je povezana z napredovanjem invalidnosti. Natančnost in uporabnost kvantitativne ocene atrofije hrbtenjače pa sta še vedno vprašljivi (1, 5).

DEMIELINIZACIJSKE SPREMEMBE HRBTENJAČE

Demielinizacijske spremembe hrbtenjače imajo pomembno vlogo pri diagnozi MS, predvsem pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS) in bolnikih s T2-hiperintenzivnimi spremembami, ki jih etiološko z MR možganov ne moremo opredeliti (3). Demielinizacijske spremembe hrbtenjače so klinasto oblikovane, T2-hiperintenzivne spremembe, ki ležijo v lateralnem in posteriornem delu hrbtenjače. Najpogosteje jih najdemo v vratnem in torakalnem delu

hrbtenjače, v sivi in beli možganovini (2, 4). Raziskave so pokazale, da je 60 % bolnikov, ki so kasneje razvili CIS ali MS, imelo asimptomatske demielinizacijske spremembe hrbtenjače v sklopu radiološko izoliranega sindroma (RIS) (3, 6). Pri bolnikih s CIS, ki imajo spremembe v hrbtenjači, obstaja večja verjetnost, da bo bolezen napredovala v MS. Hkrati pri teh bolnikih pričakujemo večjo stopnjo invalidnosti, ne glede na klinično sliko in število sprememb v možganovini. Pri bolnikih s klinično dokončno obliko MS prisotnost demielinizacijskih sprememb v hrbtenjači pomeni večjo verjetnost novih zagonov bolezni in neodzivnosti na zdravljenje (6).

ZAKLJUČEK

Razvoj MR-sekvenc in umetne inteligence je v zadnjih letih omogočil boljši vpogled v naravo demielinizacijskih sprememb MS. MR-biološki označevalci imajo pomembno vlogo pri diagnozi, spremljanju aktivnosti bolezni in učinkovitosti zdravljenja. Njihova uporabnost in zanesljivost v klinični praksi se bosta izboljšali, ko se bodo poenotile MR-sekvence in njihovi parametri za vsak biološki označevalec in ko bo umetna inteligenca za kvantifikacijo demielinizacijskih sprememb in atrofije dostopna na vsakem radiološkem oddelku.

LITERATURA

1. Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, et al. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage Clin.* 2022; 36: 103194.
2. Arevalo O, Riascos R, Rabiei P, et al. Standardizing magnetic resonance imaging protocols, requisitions, and reports in multiple sclerosis: An update for radiologist based on 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and 2018 Consortium of Multiple Sclerosis Centers consensus guidelines. *J Comput Assist Tomogr.* 2019; 43 (1): 1–12.
3. Saslow L, Li DKB, Halper J, et al. An international standardized magnetic resonance imaging protocol for diagnosis and follow-up of patients with multiple sclerosis: Advocacy, dissemination, and implementation strategies. *Int J MS Care.* 2020; 22 (5): 226–32.
4. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (8): 653–70.
5. Cahalane AM, Kearney H, Purcell YM, et al. MRI and multiple sclerosis – The evolving role of MRI in the diagnosis and management of MS: The radiologist's perspective. *Ir J Med Sci.* 2018; 187 (3): 781–7.
6. Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, et al. Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; 12: 1756286419840593.

Jožef Magdič¹

Biološki označevalci napredovanja, neodvisnega od zagonov pri multipli sklerozi

Biomarkers of Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, napredovanje bolezni, nevrološka prizadetost, magnetna resonanca, nevrofilamenti

Pri obravnavi multiple skleroze obvladovanje napredovanja nevrološke prizadetosti kljub vse učinkovitejšim protivnetnim zdravilom ostaja izziv. Ta se po zagonih bolezni običajno že sama spontano dobro popravi, pri napredujočih oblikah pa vodi predvsem v vse težjo gibalno oviranost in slabšo kakovost življenja. Napredovanje, neodvisno od zagonov poteka počasi in prikrito, za zdaj ga lahko potrdimo le retrogradno. Napovedovanje in zgodnje prepoznavanje takšnega napredovanja je ključno za razumevanje patoloških procesov in raziskave zdravil za napredujočo fazo multiple skleroze. Klinična orodja, MR in druge slikovne preiskave možganov ter hrbtenjače, za osrednje živčevje značilne beljakovine v krvi in optična koherentna tomografija očesne mrežnice so trenutno najobetavnejši pokazatelji napredovanja, neodvisnega od zagonov v klinični praksi. Za zdaj so zanesljivi le na ravni skupine, zato je pri napovedi za posameznega bolnika potrebna previdnost in upoštevanje več njegovih lastnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, disease progression, neurological disability, magnetic resonance imaging, neurofilaments

Despite increasingly effective anti-inflammatory drugs, the challenge to manage the progression of neurological impairment in the treatment of multiple sclerosis remains. It usually improves spontaneously after the onset of the disease, however, in progressive forms, it mainly leads to increasingly severe mobility impairment and a poorer quality of life. Progression independent of relapse activity is slow and insidious, so far, it can only be confirmed retrospectively. The prediction and early recognition of progression are crucial for understanding pathological processes and for drug research for the progressive phase of multiple sclerosis. Clinical tools, brain and spinal cord MRI, and other imaging, central nervous system-specific blood proteins, and retinal optical coherence tomography are currently the most promising indicators of progression, independent of relapses in clinical practice. So far, they are only reliable at the group level, while caution is needed for prediction in an individual patient, and several individual patient characteristics must be considered.

¹ Asist. Jožef Magdič, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; jozef.magdic@ukc-mb.si

UVOD

V poteku multiple skleroze (MS) se vnetni in nevrodegenerativni procesi v osrednjem živčevju odražajo v poslabšanju nevrolške prizadetosti. To se lahko pojavi v kateri koli fazi bolezni na dva načina: bodisi z zagoni (angl. *relapse associated worsening*, RAW) bodisi z napredovanjem, neodvisnim od zagonov (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) (1).

Čeprav so v začetni fazi in v najpogostejši klinični obliki, recidivno-reminenti obliki multiple skleroze (RRMS), v ospredju zagoni, ti niso neposredno povezani s trajno in napredujočo nevrolško prizadetostjo. Kaže, da tudi v tej fazi bolezni nevrolška prizadetost napreduje predvsem s postopnim napredovanjem oz. s PIRA. Zato v klinični praksi pogosto ne moremo postaviti jasne meje med RRMS in sekundarno progresivno obliko multiple skleroze (SPMS). Podobno je meja lahko zabrisana tudi na začetku primarno progresivne MS (2).

Kljub zgodnjemu dobro dostopnemu zdravljenju z zdravili z vplivom na imunski sistem, ki zelo učinkovito zavirajo vnetno aktivnost, se izkaže, da ima PIRA že v prvih letih bolezni 20–25 % bolnikov z RRMS, v desetih letih se delež s PIRA poveča tudi do 50 % (2–4).

Prepoznavanje PIRA je pomembno, saj je težja nevrolška prizadetost povezana s slabšo kakovostjo življenja bolnikov in svojcev ter višjimi izdatki za družbo (5).

Zato se vse bolj pojavlja potreba po zdravlilih, ki bi dolgoročno učinkovito zavrla tudi PIRA. Vendar najprej potrebujemo občutljivejša in zanesljive pokazatelje PIRA, saj klinično in retrospektivno ugotavljanje PIRA ni dovolj občutljivo in je v praksi lahko zamaknjeno tudi za več let.

ZNAČILNOSTI NAPREDOVANJA, NEODVISNEGA OD ZAGONOV

Vnetna žarišča infiltracije limfocitov v beli možganovini z demielinizacijo, okvaro aksonov in reaktivno gliozo so osnovni in

značilni patološki procesi pri MS. Pri teh ločimo:

- aktivne lezije z izrazitim vnetjem in okvaro krvno-možganske pregrade,
- kronično aktivne, tleče in počasi povečujejo se lezije,
- neaktivne lezije in
- remielinizirane lezije.

Vnetni procesi so pogostejši pri zgodnji MS in RRMS. Vnetna žarišča v sivi možganovini in difuzna nevrodegeneracija v navidezno normalni beli možganovini pa so značilnejša za dolgotrajno bolezen in progresivno multiplo sklerozo (PMS). Ker gre za kronično vnetno bolezen, se patološki procesi v ozadju prekrivajo in sprva aktivna demielinizacija postopoma prehaja v izrazitejšo nevrodegeneracijo. Slednja je povezana z napredovanjem nevrolške prizadetosti, ki jo klinično opredelimo kot PIRA. Poleg za MS značilnih patoloških procesov tudi staranje bolnika z zmanjšano neoplastičnostjo prispeva k napredovanju prizadetosti (6).

Čeprav so zdravila z vplivom na vnetje pri PMS navidezno manj učinkovita, ker je vnetnih žarišč malo, prevladuje prepričanje, da z njimi vseeno lahko zmanjšamo vnetje v tlečih lezijah in navidezno normalni možganovini. Prehod iz RRMS v SPMS je kontinuiran in poteka z manj pogostimi zagoni, v ospredju pa je t. i. tiho napredovanje bolezni. V tej fazi imajo bolniki predvsem težave s hojo in kognitivnimi funkcijami, mikcijske motnje, spastičnost, bolečine in prekomerno utrudljivost. PIRA prinaša tudi spremembo v načinu zdravljenja, saj bolniki poleg zdravil z vplivom na vnetje potrebujejo tudi simptomatska zdravila.

BIOLOŠKI OZNAČEVALCI NAPREDOVANJA, NEODVISNEGA OD ZAGONOV

Z zgodnjim odkrivanjem napredovanja bolezni in PIRA si želimo izboljšati prognozo bolnikov. V poteku RRMS poznamo dejavnike, ki povečajo tveganje za PIRA, stre-

mimo pa k čim bolj zanesljivim in zgodnjim označevalcem. Ti bi lahko bili temelj za interventne raziskave z novimi zdravili. Jasno je namreč, da trenutno ni zdravil, s katerimi bi učinkovito zavrli nevrodegeneracijo ali spodbudili remielinizacijo, vendar bazične raziskave ponujajo številne molekularne tarče oz. mehanizme. Prepoznavanje PIRA v zgodnji fazi bolezni ostaja izziv kliničnih raziskav.

Za uporabo v klinični praksi je bilo predlaganih več različnih pokazateljev PIRA. Poleg kliničnih ocen, vprašalnikov in digitalnih pripomočkov za spremljanje aktivnosti so to slikovne preiskave z MR možganov in hrbtenjače, optična koherentna tomografija (angl. *optical coherence tomography*, OCT) očesne mrežnice in laboratorijske preiskave z vse boljše prepoznanimi, za osrednje živčevje značilnimi beljakovinami v krvi. Kot PIRA smatramo vztrajno poslabšanje nevrološke prizadetosti, ki ni posledica morebitnega zagona (2).

Klinični biološki označevalci

Zagone bolezni lahko dobro prepoznamo z anamnezo in nevrološkim pregledom, saj se subakutno pojavijo kot novi, za demielinizacijo značilni klinični sindromi. Na drugi strani lahko napredovanje bolezni potrdimo le z retrospektivno oceno poslabšanja nevrološke prizadetosti, ocenjene z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Score, EDSS) v treh ali šestih mesecih. Za potrjeno in vztrajno poslabšanje ocene na EDSS velja bodisi 1,5 točk ali več za bolnike z izhodiščno vrednostjo EDSS 0, 1,0 točk ali več za bolnike z izhodiščno vrednostjo EDSS 1–5 in 0,5 točk za bolnike z izhodiščno vrednostjo EDSS več kot 5,5 (3).

Še bolj zanesljivo in bolj zgodaj kot zgolj z oceno EDSS lahko napredovanje bolezni zaznamo z merjenjem funkcije rok in hoje, kadar ugotovimo vztrajno poslabšanje za vsaj 20 % pri dosežku na testu devetih zatičev (angl. *nine hole peg test*, 9HPT) ali

v času hoje na 25 čevljev (angl. *timed 25-foot walk*, T25FW) (7, 8).

Za presejanje napredovanja bolezni pri bolnikih z RRMS je bil razvit tudi vprašalnik MSProDiscuss™. Ta na podlagi bolnikovih lastnosti (starost, ocena EDSS), poteka bolezni (zagoni, aktivnost na MR), simptomov, značilnih za MS, in funkcionalne ovisnosti oceni verjetnost za napredovanje bolezni (malo verjetna, možna, verjetna) (9).

Slikovni biološki označevalci

MR možganov in hrbtenjače je temeljna diagnostična in prognostična slikovna preiskava pri MS. Že v zgodnji fazi RRMS prikazane lezije infratentorialno in v hrbtenjači ter z gadolinijem obarvane lezije napovedujejo poslabšanje nevrološke prizadetosti. Hipointenzivne lezije in počasi povečujoče se lezije na MR so v poteku RRMS prav tako napovednik napredovanja bolezni. Avtomatizirana računalniško podprta analiza in kvantifikacija MR že omogoča natančno merjenje posamičnih struktur živčevja in merjenje atrofije ter lezij v možganovini. Predstavlja naslednji pomemben korak k zgodnjemu odkrivanju sprememb, ki jih s prostim očesom ne moremo zanesljivo prepoznati. Predvsem atrofija talamusa, vratne hrbtenjače, kortikalne sive možganovine, povečanje depozitov železa v robu lezij ter prostornina počasi povečujočih se in tlečih lezij so v trenutnih raziskavah najbolj povezani s PIRA (8, 10).

Kadar MR pokaže nove, povečane ali z gadolinijem obarvane lezije, govorimo o aktivni PIRA. Tlečih lezij in vnetja v navidezno normalni možganovini MR ne prikaže, v raziskavah se pri tem bolje obnese pozitronska emisijska tomografija (PET). Ta *in vivo* prikaže procese, povezane z napredovanjem bolezni, kot so aktivacija imunskih celic, okvara in izguba mielina ter remielinizacija. Ker pa je povezana z ionizirajočim sevanjem, se v vsakodnevni klinični praksi in v dolgoročnem spremljanju bolnikov ne uporablja (3, 6, 8).

K slikovnim označevalcem lahko prištevamo tudi OCT, ki z visoko ločljivostjo in natančno prikaže ter samodejno izmeri različne plasti očesne mrežnice. Ker je le-ta neposredni izrastek osrednjega živčevja, je stanjšanje plasti lahko odraz tako vnetja kot nevrodegeneracije v možganih. Pri PIRA se ugotavlja stanjšanje plasti ganglijskih celic in notranje plexiformne plasti (angl. *ganglion cell and inner plexiform layer*) in peripapilarne plasti mrežničnih živčnih vlaken (angl. *peripapillary retinal nerve fibre layer*). Preiskava je hitra, dostopna in neinvazivna, zato bi jo lahko pogosteje uporabljali (6, 11).

Biološki označevalci v krvi

Vnetje in nevrodegeneracija v osrednjem živčevju se odražata tudi v spremembah v analizi likvorja. Preiskave likvorja se v klinični praksi zaradi invazivnosti opravijo le ob postavitvi diagnoze. Pri spremljanju MS se zato raziskujejo morebitni pokazatelji poteka v krvi, kjer se pojavlja v bistveno nižji koncentraciji, zato so za določanje potrebne najsodobnejše laboratorijske metode, ki še niso širše dostopne.

Koncentracija lahkih verig nevofilamentov (angl. *neurofilament light chain*, NfL) v serumu je označevalec nevronske okvare, ki se lahko uporablja za spremljanje aktivnosti bolezni, odziva na zdravljenje in za napovedovanje poteka bolezni pri MS. Zvišane koncentracije NfL v serumu so povezane z zagoni, pojavom novih lezij na MR in se znižajo z učinkovitim zdravljenjem. Ker NfL niso specifični za MS in ker še niso znane referenčne vrednosti, so za zdaj uporabni v raziskavah na skupinskem nivoju, ne pa še za diagnostiko pri posamezniku. Raziskave, ki z določanjem NfL v serumu poskušajo opredeliti vnetno aktivnost in nevrodegeneracijo pri MS, za pridobivanje referenčnih vrednosti upoštevajo

tudi bolnikovo starost in indeks telesne teže. Z izračunom Z-vrednosti in percentilov za NfL v serumu lahko napovemo neugoden potek bolezni in nezadosten odziv na zdravljenje pri zdravljenih bolnikih z MS, tudi kadar ti nimajo kliničnih in radioloških znakov aktivnosti bolezni (12).

Povišanje koncentracije glialne fibrilarne kisle beljakovine (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) v serumu je bolj povezano z napredovanjem nevrološke prizadetosti pri MS, saj odraža okvaro astrocitov in reaktivno astrogliozo v osrednjem živčevju. Zlasti pri bolnikih brez znakov aktivnosti GFAP v serumu bolje opredeljuje nevrodegeneracijo in PIRA kot NfL. Določanje GFAP in NfL v serumu lahko za zdaj uporabljamo za razdelitev skupin bolnikov z MS v tiste z bolj napredujočo ali aktivno boleznijo. Trenutno veljata za najbolj občutljivejši in najzanesljivejši krvni preiskavi za napoved napredovanja nevrološke prizadetosti pri MS (13).

ZAKLJUČEK

Napredovanje nevrološke prizadetosti je pomemben mejnik za bolnike z MS. Prehod iz RRMS v SPMS poslabša kakovost življenja bolnikov in dožemanje bolezni. Nevrodegeneracija, demielinizacija in aktivacija astrocitov so patološki procesi, ki so povezani s PIRA. To zaznamuje napredovanje nevrološke prizadetosti brez zagonov, kar z nevrološkim pregledom, oceno EDSS ali funkcijskimi testi, kot sta 9HPT in 25FWT, lahko potrdimo retrogradno v obdobju treh do šestih mesecev. Obetavne, občutljivejši in zgodnejše označevalce PIRA lahko pridobimo z MR možganov, OCT ali določanjem NfL in GFAP v serumu. Izziv za prihodnost predstavlja zanesljiva uporaba občutljivih in posrednih pokazateljev PIRA, a ne le na skupinah, ampak tudi pri posameznem bolniku.

LITERATURA

1. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire a disability. *Brain*. 2022; 145 (9): 3147–61.
2. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (9): 1132–40.
3. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023; 80 (2): 151–60.
4. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019; 85 (5): 653–66.
5. Ness NH, Schrieffer D, Haase R, et al. Differentiating societal costs of disability worsening in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2020; 267 (4): 1035–42. Erratum in: *J Neurol*. 2020; 267 (4):1043–44.
6. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, et al. Identifying progression in multiple sclerosis: New perspectives. *Ann Neurol*. 2020; 88 (3): 438–52.
7. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23 (1): 94–105.
8. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. Should we use clinical tools to identify disease progression? *Front Neurol*. 2021; 11: 628542.
9. Ziemssen T, Vandercappellen J, Jordan Mondragon V, et al. MProDiscuss™ clinical decision support tool for identifying multiple sclerosis progression. *J Clin Med*. 2022; 11 (15): 4401.
10. Cagol A, Schaedelin S, Barakovic M, et al. Association of brain atrophy with disease progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (7): 682–92.
11. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, et al. Retinal layer thinning is reflecting disability progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020; 6 (4): 2055217320966344.
12. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022; 21 (3): 246–57.
13. Barro C, Healy BC, Liu Y, et al. Serum GFAP and NfL levels differentiate subsequent progression and disease activity in patients with progressive multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022; 10 (1): e200052.

Lina Savšek¹

Prepoznavna prognostičnih dejavnikov bolezni v spektru optičnega nevromielitisa

Recognizing Prognostic Factors in the Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolezni v spektru optičnega nevromielitisa, protitelesa proti akvaporinu, biološki označevalci, transverzni mielitis, optični nevritis

Bolezni v spektru optičnega nevromielitisa predstavljajo skupino redkih avtoimunih obojenj osrednjega živčevja, ki večinoma potekajo v zagonih in povzročajo visoko invalidnost. Najpogostejše so povezane s prisotnostjo serumskih protiteles tipa IgG, usmerjenih proti akvaporinu 4 na astrocitih. V klinični sliki najpogostejše vidimo ponavljajoče se ali sočasne optične nevritise ter transverzni mielitis, lahko pa tudi prizadetost velikih možganov in možganskega debla. Zaradi slabega okrevanja po zagonih nevrolška prizadetost hitro napreduje, zato je zgodnja ocena prognoze še toliko pomembnejša, saj omogoči ustrezno izbiro terapije. Namen prispevka je predstaviti doslej poznane skupine dejavnikov tveganja za ponovne zagone in invalidnost, med katere spadajo demografski podatki, klinična slika, laboratorijski in slikovni biološki označevalci ter bolnikove pridružene bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody, biomarkers, transverse myelitis, optic neuritis

The neuromyelitis optica spectrum disorder is a rare autoimmune disease of the central nervous system with a relapsing clinical course and rapid disability accumulation. It is mainly associated with aquaporin-4 antibodies in astrocytes. Although recurrent or bilateral optic neuritis and transverse myelitis are the most common clinical presentations, several brain or brainstem syndromes can also occur. Due to incomplete recovery from relapses, neurological impairment rapidly accumulates, which highlights the importance of early prognosis assessment and adequate treatment. This article summarizes the reported risk factors for relapses and disability accumulation, such as the demographic factors, clinical manifestation, laboratory and imaging biomarkers, and the patient's comorbidities.

¹ Asist. dr. Lina Savšek, dr. med., Nevrolški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; lina.savsek@sb-celje.si

UVOD

Bolezni v spektru optičnega nevromielitisa (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) zajemajo avtoimuna obolenja osrednjega živčevja, ki se najpogosteje pokažejo s klinično sliko optičnega nevritisa (ON) ali transverznega mielitisa (TM), redkeje pa z drugimi oblikami, na primer s sindromom aree postreme, prizadetostjo možganskega debla ali simptomatsko narkolepsijo (1). Gre za relativno redka obolenja z letno pojavnostjo 0,5–0,8/milijon prebivalcev in prevalenco 0,5–4/100 000 prebivalcev, ki jih pogosteje vidimo pri osebah vzhodnoazijskega in afriškega porekla (2). Podobno kot multipla skleroza (MS) NMOSD pogosteje prizadene ženske (razmerje ženske:moški je 9–11:1), pojavlja pa se v vseh življenjskih obdobjih, najpogosteje okoli 40. leta starosti (2, 3).

Prvi opisi značilnega optičnega nevromielitisa, enofaznega obolenja v obliki istočasnega obojestranskega ON in TM, segajo sicer že v leto 1894. Pravi razmah na področju raziskovanja in poznavanja obolenja se je pričel v zadnjih dveh desetletjih, po odkritju visoko specifičnih patogenih serumskih protiteles razreda IgG, usmerjenih proti akvaporinu 4 (angl. *aquaporin-4 immunoglobulin G*, AQP4-IgG) na astrocitih, prisotnih pri večini bolnikov s tem obolenjem (70–90 %) (1, 3). Vezava tega protitelesa na antigen sproži kaskado vnetnega dogajanja, vključno z aktivacijo komplementa, kar povzroči hudo okvaro astrocitov, sekundarno demielinizacijo in okvaro nevronov (2). Ker je takšna škoda nepovratna, lahko torej že prvi zagon NMOSD povzroči trajno invalidnost, tveganje za naraščanje invalidnosti pa se z nadaljnjimi zagoni še povečuje (4). Pri večini (90 %) bolnikov bolezen poteka z več zagoni, pri čemer 60 % bolnikov ponoven zagon doživi že v prvem letu, 90 % pa v obdobju treh let (2, 4). Vseeno pa je dolgoročna invalidnost le v 25 % povezana s prvim zagonom, zaradi česar sta še bolj ključna ustrezno prepoznavanje tve-

ganja za ponoven zagon in uvedba ustreznega zdravljenja, s čimer poskušamo zmanjšati tovrstno tveganje (4).

DIAGNOZA BOLEZNI V SPEKTU OPTIČNEGA NEVROMIEELITISA

Diagnozo NMOSD postavimo na podlagi značilne klinične slike in rezultatov testiranja na prisotnost AQP4-IgG s pomočjo mednarodnih diagnostičnih kriterijev iz leta 2015 (tabela 1), pri čemer je vedno treba izključiti morebitne posnemovalce (1). Med slednje spadajo predvsem MS, sarkoidoza, pomanjkanje bakra ali vitamina B12, žilna obolenja (infarkt hrbtenjače, vaskulitisi, na steroide odzivno kronično vnetje z limfociti in pontinim perivaskularnim obarvanjem, možganska avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo, Susacov sindrom, Behcetova bolezen, duralna arteriovenska fistula), maligna obolenja, kronične okužbe (HIV, sifilis) in bolezni, povezane s protitelesi proti mielinskemu oligodendrocitnemu glikoproteinu (MOG) (1, 3, 5, 6).

BOLEZNI, POVEZANE S PROTITELESI PROTI MIELINSKEMU OLIGODENDROCITNEMU GLIKOPROTEINU

S testiranjem na prisotnost protiteles proti mielinskemu oligodendrocitnemu glikoproteinu lahko danes NMOSD razlikujemo od bolezni, povezane s protitelesi proti MOG (angl. *myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease*, MOGAD). Tudi MOGAD je redko obolenje, ki pa se pogosteje kot pri odraslih pojavlja pri otrocih, z le blagim prevladovanjem pri ženskem spolu in brez rasnih razlik (3, 5, 6). Imunski odziv pri MOGAD je za razliko od NMOSD usmerjen proti mielinu in oligodendrocitom ter povzroči demielinizacijo (5). Klinični fenotip MOGAD se razlikuje glede na starost: pri otrocih, mlajših od devet let, vidimo predvsem akutni diseminirani encefalo-

Tabela 1. Diagnostični kriteriji za NMOSD. NMOSD – bolezní v spektru optičnega nevromielitisa (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*), AQP4-IgG – protitelesa, usmerjena proti akvaporinu 4 (angl. *aquaporin-4 immunoglobulin G*), LETM – dolgosegmentni transverzni mielitís (angl. *longitudinally extensive transverse myelitis*).

Diagnostični kriteriji za NMOSD s pozitivnimi AQP4-IgG:

- pojav najmanj ene značilne klinične slike,
- pozitiven test na AQP4-IgG z najboljšo možno metodo^a in
- izključene alternativne diagnoze.

Diagnostični kriteriji za NMOSD z negativnimi AQP4-IgG ali nejasnim AQP4-IgG statusom:

- pojav najmanj dveh značilnih kliničnih slik v enofaznem poteku ali v več zagonih, ki izpolnjujejo naslednje pogoje:
 - najmanj ena klinična slika mora zajemati optični nevritis, akutni mielitís z LETM ali sindrom aree postreme,
 - razsoj v prostoru (dve ali več kliničnih značilnosti) in
 - izpolnjeni kriteriji MR,
 - negativen test na AQP4-IgG z najboljšo možno metodo^a ali nezmožnost testiranja in
 - izključene alternativne diagnoze.
-

Značilne klinične slike:

- optični nevritis,
 - akutni mielitís,
 - sindrom aree postreme: nepojasnjene epizode kolcanja ali slabosti ali bruhanja,
 - prizadetost možganskega debla,
 - simptomatska narkolepsija ali akutna prizadetost diencefalona z značilnimi lezijami na MR in
 - simptomatska prizadetost velikih možganov z značilnimi lezijami na MR.
-

MR-kriteriji:

- akutni optični nevritis: MR je normalen z nespecifičnimi lezijami bele substance ali pa je na T2-poudarjeni sekvenci prisotna hipertenzivna lezija v optičnem živcu, ki zajema najmanj pol dolžine živca ali optično kiazmo,
 - akutni mielitís: hrbtenjačna lezija, ki zajema tri ali več segmentov (LETM) ali tri ali več segmentov fokalne atrofije hrbtenjače pri bolnikih z anamnezo akutnega mielitisa,
 - sindrom aree postreme: lezije v dorzalni meduli/areji postremi in
 - sindrom možganskega debla: periependimalne lezije v možganskem deblu.
-

^a Priporočeno testiranje na AQP4-IgG na celičnih kulturah.

mieilitis in njemu podobna stanja, pri starejših otrocih in odraslih pa optikospinalni fenotip (ON, mieilitis in encefalitis možganskega debla) (5, 6). Zlasti slednji se fenotipsko prekriva z NMOSD, a se od njega razlikuje po boljši prognozi. Pri MOGAD vidimo tako enofazna (50 %) kot večfazna obolenja, predvsem ponavljajoče se ON (50–70 %), ki pa načeloma ne povzročajo tako hudih okvar vida kot ON v okviru NMOSD (3, 5, 6). Potreba po zdravljenju z imunosupresivi je pri MOGAD tako pomembno manjša kot pri NMOSD. Četudi v splošnem velja, da so pri MOGAD trajne okvare povezane predvsem s ponovnimi zagoni in veli-

ka večina bolnikov po zagonu dobro okreva, pa nekatere raziskave kažejo, da ima lahko do 45 % bolnikov trajne posledice, ki so v 70 % povezane s prvim zagonom (5). Vztrajajoča prisotnost protiteles MOG je povezana s tveganjem za ponovni zagon ali slabim popravljanjem okvare, medtem ko prehodna prisotnost načeloma kaže na enofazen potek (5, 9). Da se izognemo nepotrebnemu zdravljenju enofaznih obolenj, vzdrževalno zdravljenje ponudimo bolnikom, ki so utrpeli že dva zagona, le izjemoma pa tistim, ki jim je prvi zagon pustil hude trajne posledice (npr. slepota po ON) (6).

ZDRAVLJENJE BOLEZNI V SPEKTRU OPTIČNEGA NEVROMIELITISA

Poleg pravočasne prepoznavne sodita v obravnavo NMOSD tako zdravljenje akutnih zagonov kot dolgoročna vzdrževalna terapija, s katero zmanjšujemo tveganje za ponovne zagone in naraščanje invalidnosti. Akutne zagone zdravimo s pulznimi odmerki kortikosteroidov, ki jim, v primeru neuspešnosti zdravljenja, sledi zdravljenje s plazmaferezami (3). Kot vzdrževalna terapija NMOSD se poleg kortikosteroidov uporabljajo imunosupresivi (mikofenolatna kislina, azatioprin, ciklofosfamid, metotreksat in mitoksantron) in tarčna zdravila, usmerjena proti antigenoma CD (angl. *cluster of differentiation*) 19 in CD20 na limfocitih B (rituksimab, ublituksimab in inebilizumab) (3, 4). Četudi azatioprin, mikofenolna kislina in rituksimab pomembno zmanjšajo tveganje za relaps NMOSD, podatki raziskav kažejo, da je zdravljenje z rituksimabom pri tem načeloma uspešnejše (3, 7). Poleg tarčnih zdravil, usmerjenih proti limfocitom B, se pri zdravljenju NMOSD uporabljajo oz. proučujejo tudi tarčna zdravila, usmerjena proti interleukinu-6 (IL-6) (tocilizumab, satralizumab) ter komponenti komplemента C5 (ekulizumab, ravulizumab) (3, 4). Mrežna metaanaliza tarčnih zdravil, registriranih za zdravljenje AQP4-IgG seropozitivnega NMOSD v Združenih državah Amerike, je pokazala, da je zdravljenje z ekulizumabom učinkovitejše pri preprečevanju relapsa kot zdravljenje s satralizumabom ali inebilizumabom. To nakazuje, da je usmerjeno zdravljenje z zaviranjem komponente komplemента C5 učinkovitejše kot delovanje zdravil širšega spektra, usmerjenih proti IL-6 ali CD19 (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA PRI BOLEZNIH V SPEKTRU OPTIČNEGA NEVROMIELITISA

S prvim zagonom je povezane le 25 % dolgoročne invalidnosti, zato je za prepreče-

vanje ponovnega zagona bolezni toliko pomembnejše prepoznavanje tveganja za ponovni zagon in njegove resnosti (2). Dejavnike tveganja za ponovni zagon, njegovo jakost in dolgoročno prognozo lahko delimo na naslednje kategorije: demografske podatke, klinično sliko, laboratorijske in slikovne biološke označevalce in bolnikovo zdravstveno zgodovino, vključno s pridruženimi boleznimi (4).

Ker ženske predstavljajo večinsko populacijo bolnikov z NMOSD, raziskave kažejo, da imajo tudi večje tveganje za ponovni zagon od moških, vendar to glede na rezultate nedavne večcentrične raziskave velja le za zagone v obliki TM, ne pa tudi za ON in zagone v področju možganov in možganskega debla (2, 4). Na pogostnost in resnost zagona vpliva tudi starost. Višja starost nosi nižje tveganje za ponovni zagon, je pa povezana z večjim tveganjem za pojav mielitisa. V splošnem so bolniki z ON mlajši od tistih s TM, imajo pa tudi višje tveganje za ponovni ON in se slabše odzovejo na standardno imunosupresivno terapijo, kot sta mikofenolna kislina ali azatioprin (2, 4). Pri mlajših bolnikih prav tako pogostejše pride do prizadetosti velikih možganov in možganskega debla, kar je najverjetneje povezano z različno dostopnostjo AQP4-IgG do tarčnih organov v odvisnosti od starosti bolnika (4). Pri starejših bolnikih zaradi hitrejšega izčrpanja popravljalnih mehanizmov in resnejših zagonov hitreje pride do invalidnosti, predvsem na motoričnem področju, višja pa je tudi smrtnost (4). Bolniki različnih ras se razlikujejo glede na resnost in najpogostejšo lokacijo zagona NMOSD. Medtem ko pri Azijcih vidimo manj pogoste, a resnejše zagone, pri pripadnikih kavkazijske rase kljub večji pogostosti zagonov invalidnost nastopi bistveno počasneje. Tudi pri bolnikih afriške rase opažamo slabšo prognozo in višjo invalidnost, k čemur pa dodatno prispevajo tudi njihovi socioekonomski dejavniki (2, 4).

S pojavom NMOSD so povezana številna avtoimuna in maligna obolenja. V primerjavi z bolniki z MS imajo NMOSD bolniki pogostejše sočasna avtoimuna obolenja, ki lahko tudi vplivajo na potek NMOSD; tako se na primer pri bolnikih s sočasnimi tiroiditisom in pozitivnimi anti-peroksidaznimi protitelesi pojavljajo težji zagoni v obliki mielitisov. Na pojav zagonov vplivajo tudi okužbe in stanje hormonov (4). Ženske v zadnjem trimesečju nosečnosti ali v poporodnem obdobju imajo višje tveganje za zagon (2).

Nedaven zagon povečuje tveganje za ponovni zagon. Srednji čas do ponovnega zagona je na vzorcu večje kitajske kohorte bolnikov znašal sedem mesecev. Dve tretjini (59,3 %) teh bolnikov je zagon doživel v prvih 12 mesecih, 70,3 % v dveh letih in 81,3 % v petih letih od zadnjega zagona. Zagon, ki ga bolnik doživi v času zdravljenja, poviša tveganje za ponovni zagon boleznici za 1,5-krat. Simptomi prvega zagona lahko napovedo časovni interval, pogostnost in simptome prihodnjih zagonov. Pri bolnikih z ON se tako izrazita dva časovna vrha, ob katerih je tveganje ponovnega ON najvišje: v prvem letu (47,9 %) in po petih letih (24 %). Pri bolnikih s TM ali sindromom aree postreme je tveganje zgodnjega ponovnega zagona boleznici veliko višje kot pri ON, in sicer znaša 61,3 % za TM in 76,9 % za sindrom aree postreme. Jakost prvega zagona je neodvisen dejavnik tveganja za slabo prognozo, prav tako pa so ti bolniki manj odzivni na klasično imunosupresivno terapijo (mikofenolna kislina, azatioprin). Nekateri klinični simptomi lahko napovedo zagon. Tako se kot prvi simptom NMOSD pogosto pojavlja srbež v področju kože vratu ali inervacijskega področja trigeminalnega živca. Nepojasnen srbež tako lahko napove bodočo epizodo mielitisa pri bolnikih z NMOSD (4).

Prepoznavanje AQP4-IgG v serumu je zanesljivejše v primerjavi s preiskavo likvorja. Več raziskav je pokazalo, da imajo

AQP4-IgG-seropozitivni bolniki višje tveganje za ponovni zagon boleznici od seronegativnih ali bolniki z antiMOG-protitelesi ter krajši čas do naslednjega zagona (4). V splošnem imajo AQP4-IgG-seropozitivni bolniki višje tveganje za ponavljajočo se obliko boleznici (92,3 %) od seronegativnih (76,3 %) (4, 9). Kljub bolj izraženim simptomom ob zagonu pa med seropozitivnimi in seronegativnimi bolniki ni razlik v dolgoročni prognozi (4). Titer protiteles je višji ob težjih zagonih (TM ali sindrom aree postreme), vendar v času pisanja raziskave ne kažejo nobene povezave med titrom protiteles in dolgoročno prognozo (2, 4).

Bolezniški proces NMOSD povzroči smrt astrocitov in posledično okvaro aksonov, zato so lahke verige nevrofilamentov (angl. *neurofilament light chain*, NfL) in glialna fibrilarna kislina beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) obetavni biološki označevalci za ocenjevanje te boleznici. Pri bolnikih z NMOSD sta ravni NfL in GFAP pomembno višji kot pri zdravi populaciji ali bolnikih z MS, zlasti pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih (4). Visoko razmerje med GFAP in NfL v serumu lahko pomaga pri ločevanju NMOSD od MS, vendar to velja predvsem za vzorce, pridobljene v času zagona (4, 9). Kot prognostični biološki označevalec je obetaven zlasti serumski GFAP, saj raziskave kažejo, da so povišane izhodiščne vrednosti povezane z višjim tveganjem za ponoven zagon in z njegovo resnostjo. Tako ravni GFAP kot NfL se v serumu zvišata ob akutnem zagonu in nato postopoma upadeta, raven GFAP pa lahko pomaga pri ločevanju med stabilno in aktivno boleznijo (9). Od vnetnih citokinov najdemo pri NMOSD predvsem povišane vrednosti serumskega IL-6, ki so povezane z invalidnostjo in lahko napovejo ponoven zagon, medtem ko kljub povišanim vrednostim beljakovin komplementa raziskave ne kažejo povezanosti le-teh s tveganjem za zagone (4).

S slikovno diagnostiko z MR si pomembno pomagamo pri diagnozi NMOSD, zlasti

pri seronegativnih oblikah in izključevanju posnemovalcev. Poleg tega nam MR pomaga tudi pri nadzoru bolezni in ocenjevanju prognoze. Dolgosegmentni transverzni mielitis (angl. *longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM) je ena najpomembnejših kliničnih slik NMOSD in navadno zajame centralno sivino cervikalnih in/ali zgornjih torakalnih hrbtenjačnih segmentov. Dolžina hrbtenjačne lezije je povezana tako s ponovnimi zagoni NMOSD kot s stopnjo invalidnosti (4, 10). Lezije, daljše od šestih segmentov, so pogostejše pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih, medtem ko se bolniki s krajšimi lezijami (manj kot tri segmente) bolje odzovejo na terapijo in imajo boljšo prognozo (4). Z dolgoročno invalidnostjo so povezane tudi simptomatske lezije v možganih in možganskem deblu, na slabo prognozo pa kaže še vztrajajoče obarvanje lezij s kontrastom (10, 11). Bolniki z lezijami v torakalnih predelih hrbtenjače imajo v primerjavi s tistimi v cervikalnem predelu višje tveganje za pojav kronične nevropatske bolečine (10). Posledica vnetja in temu sledeče nevrodegeneracije je pojav atrofije možganov in hrbtenjače.

V primerjavi z bolniki z MS imajo bolniki z NMOSD manj izraženo možgansko atrofijo in bolj izraženo atrofijo hrbtenjače (10). Slednja je povezana s številom prebolelih mielitisev in dolžino lezij ter sovпада z motorično in senzorno prizadetostjo, napredovanje hrbtenjačne atrofije pa je povezano z naraščanjem invalidnosti (10, 11).

Prizadetost mrežnice je pogosta najdba pri NMOSD in se kaže kot stanjšana plast retinalnih vlaken, izmerjena z optično koherentno tomografijo. Nastane predvsem kot posledica ON in je v primerjavi z MS bolniki mnogo bolj izražena. Kljub temu pa trenutno jasnega podatka o morebitni prognostični vrednosti tovrstnih najdb ni (4, 10).

ZAKLJUČEK

NMOSD kljub svoji redkosti posamezniku pusti hude posledice v obliki invalidnosti. Ustrezno prepoznavanje NMOSD in prognostičnih dejavnikov za težji potek bolezni že v zgodnji fazi obolenja omogoči prilagoditev terapije potrebam bolnika, s čimer zmanjšamo tveganje za dolgoročno naraščanje invalidnosti in bolnikom omogočimo boljšo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85 (2): 177–89.
2. Ma X, Kermode AG, Hu X, et al. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol*. 2020; 348 (600): 577387.
3. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci*. 2021; 420: 117225.
4. Ma X, Kermode AG, Hu X, et al. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 46: 102522.
5. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15 (2): 89–102.
6. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): A review of clinical and MRI features, diagnosis, and management. *Front Neurol*. 2022; 13.
7. Zhang L, Tian J, Dong X, et al. Efficacy of azathioprine, mycophenolate mofetil, and rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder and analysis of prognostic factors. *Neurol Sci*. 2022; 43 (4): 2651–8.
8. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network meta-analysis of food and drug administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther*. 2022; 11 (1): 123–35.
9. Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease. *Front Neurol*. 2022; 13: 1–13.
10. Cortese R, Giorgio A, Severa G, et al. MRI prognostic factors in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte antibody disease. *Front Neurol*. 2021; 12: 1–14.
11. Solomon JM, Paul F, Chien C, et al. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1–18.

Lara Dular¹, Gregor Brecl Jakob², Lina Savšek³, Jožef Magdič⁴, Bojan Rojc⁵, Žiga Špiclin⁶

Napovedovanje kliničnega poteka multiple skleroze iz magnetnoresonančnih slik: predhodni rezultati raziskave

The Prediction of Multiple Sclerosis Disease Course from Magnetic Resonance Images: Preliminary Study Results

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: napovedovanje poteka multiple skleroze, analiza MR-slik, strojno učenje napovednih modelov

IZHODIŠČA. Zgodnje prepoznavanje bolnikov z multiplo sklerozo, pri katerih obstaja tveganje za napredovanje bolezni in/ali prehod v sekundarno progresivno multiplo sklerozo, je pomembna neizpolnjena klinična potreba. Namen raziskave je učenje in vrednotenje napovednih modelov napredovanja invalidnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo iz MR-slik. **METODE.** Iz T1-poudarjenih slik in slik z izbranim signalom vode smo s samodejno analizo določili prostornino 268 možganskih struktur in prostornino ter število poškodb bele možganovine. S temi meritvami smo učili tri uveljavljene modele razvrščevalnikov, četrti model pa je temeljil na konvolucijski nevronske mreži in se je učil neposredno na sivinskih vrednostih MR-slik. **REZULTATI.** Najboljši rezultat je dosegel četrti model z vrednostjo površine pod krivuljo delovanja sprejemnika 74 %, točnostjo 76 % in občutljivostjo 51 %, model na osnovi razvrščevalnika z naključnimi gozdovi pa je dosegel najvišjo občutljivost 54 %. Navedeni rezultati se skladajo z rezultati v preteklih raziskavah. **RAZPRAVA.** Zmožnost vnaprejšnjega prepoznavanja povečanega tveganja napredovanja invalidnosti neposredno iz MR-slik je obetavna raziskovalna smer. Nadaljnje izboljšave napovednih modelov bi omogočile predčasno ukrepanje, da se lahko prepreči ali odloži napredovanje invalidnosti in/ali prehod v sekundarno progresivno multiplo sklerozo.

¹ Asist. Lara Dular, Laboratorij za slikovne tehnologije, Katedra za biomedicinsko tehniko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

² Asist. dr. Gregor Brecl Jakob, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2a, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Asist. Jožef Magdič, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁵ Doc. dr. Bojan Rojc, dr. med., Nevrološka dejavnost, Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola; Oddelek za psihologijo, Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška ulica 8, 6000 Koper; Katedra za fizioterapijo, Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

⁶ Izr. prof. dr. Žiga Špiclin, Laboratorij za slikovne tehnologije, Katedra za biomedicinsko tehniko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana; ziga.spiclin@fe.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: prognosis of multiple sclerosis disease course, MR image analysis, machine learning of prognostic models

BACKGROUND. Early identification of multiple sclerosis patients at risk of disease progression and/or progression to secondary progressive multiple sclerosis is an important unmet clinical need. This research aimed to train and evaluate predictive models of disability progression in patients with multiple sclerosis from MR images. **METHODS.** The volumes of 268 brain structures and the volume and number of white matter lesions were determined from T1-enhanced and water-attenuated MR images through the automatic analysis of these images. We used these measurements to train three established classifier models, while the fourth model was based on a convolutional neural network and was trained directly on the gray values of MR images. **RESULTS.** The fourth model achieved the best area under the receiver operating characteristic curve value of 74%, the accuracy of 76% and sensitivity of 51%, and the random forest classifier-based model achieved the highest sensitivity of 54%. The stated results are consistent with the results of previous research. **DISCUSSION.** The ability to identify increased risk of disability progression from MR images is a promising research direction. Further improvements in predictive models would enable early intervention to prevent or delay the progression of disability and/or the transition to secondary progressive multiple sclerosis.

IZHODIŠČA

Potek multiple skleroze (MS) se precej razlikuje med posameznimi bolniki. Pri večini bolnikov (nad 85 %) je prisotna recidivno-remitentna oblika multiple skleroze (RRMS), za katero so značilna ponavljajoča občasna poslabšanja oz. zagoni bolezni in kasnejše remisije (1). Poznejše (trajno) napredovanje invalidnosti in pojav sekundarno progresivne oblike multiple skleroze (SPMS) veljata za pomemben mejnik v kliničnem razvoju RRMS, katerega značilnost je postopno poslabšanje z malo ali brez zagonov. Oblika SPMS naj bi se v populaciji bolnikov z RRMS razvila v 2–3 % na leto. Kljub razpoložljivosti zdravljenja, ki vpliva na imunsko odzivnost in spreminja potek bolezni med zagoni, pri več kot 80 % bolnikov z RRMS sčasoma bolezen preide v obliko SPMS. Za učinkovito zdravljenje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za napredovanje invalidnosti zaradi bolezni in prehod v obliko SPMS, je sposobnost pre-

poznavanja povečanega tveganja za napredovanje bolezni izjemnega pomena.

Za napovedovanje prihodnjega napredovanja bolezni, merjenega z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Score, EDSS), so v nedavnih raziskavah uporabili razvrščevalnike, ki temeljijo na strojnem učenju (angl. *machine learning*, ML). Branco in sodelavci so za 220 bolnikov napovedovali povečanje EDSS po triletnem obdobju na podlagi odgovorov iz vprašalnikov (angl. *patient reported outcome measures*), pridobljenih v času osnovnega obiska. Preizkusili so več razvrščevalnikov, kot so logistična regresija, naključni gozdovi (angl. *random forests*, RF), naivni Bayesov razvrščevalnik in metoda podpornih vektorjev (angl. *support vector machines*, SVM). Z modelom RF so dosegli najvišjo občutljivost in specifičnost (85 %) (2).

V podobni raziskavi so Pinto in sodelavci na podlagi podatkov (kot so starost, spol, starost ob začetku bolezni, klinični

podatki o zagonih, EDSS in simptomi 187 bolnikov zadnjih petih let) usposobili in primerjali modele ML, učene s podatki, zbranimi v različno dolgih časovnih obdobjih, npr. zadnjih dveh, treh, štirih in pet let. Najboljše rezultate s površino pod krivuljo delovanja sprejemnika (angl. *area under receiver operating curve*, AUROC) 86 %, občutljivostjo 76 % in specifičnostjo 77 % so dosegli z modelom SVM in podatki iz zadnjih dveh let opazovanja (3).

Napredovanje bolezni so napovedovali tudi neposredno iz MR-slik z modeli globokega učenja (angl. *deep learning*, DL). Na naboru podatkov 181 bolnikov so Taloni in sodelavci učili in vrednotili model DL ResNet50 na skladih petih zaporednih rezin T1-poudarjenih slik. Prepoznali so pet koronalnih in pet sagitalnih skladov z vrednostjo AUROC, večjim od 72 oz. 81 % (4). Storelli in sodelavci so usposobili napovedni model DL na T1- in T2-poudarjenih MR-slikah 373 bolnikov, da bi napovedali povečanje EDSS po dvoletnem obdobju opazovanja. Njihov model je dosegel točnost 80 % in AUROC 80 % (5).

V tej predhodni raziskavi smo učili modele ML in DL in vrednotili ter medsebojno primerjali njihove sposobnosti napovedovanja prihodnjega povečanja EDSS iz MR-slik 393 bolnikov z MS.

METODE

Zajem podatkov raziskave

Poteka retrospektivna klinična raziskava, v kateri zbiramo podatke kliničnih in MR-preiskav bolnikov z MS iz štirih zdravstvenih ustanov. Soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko smo pridobili dne 16. 2. 2022 pod številko soglasja 0120-570/2021/5.

Raziskava trenutno vključuje 393 bolnikov z multiplo sklerozo (63 % žensk), starih 18–75 let, s povprečno starostjo $39,6 \pm 10,3$ let. Upoštevani so podatki 869 MR-preiskav glave s T1-poudarjenimi slikami in slikami, ki so nastale s tehniko slikanja

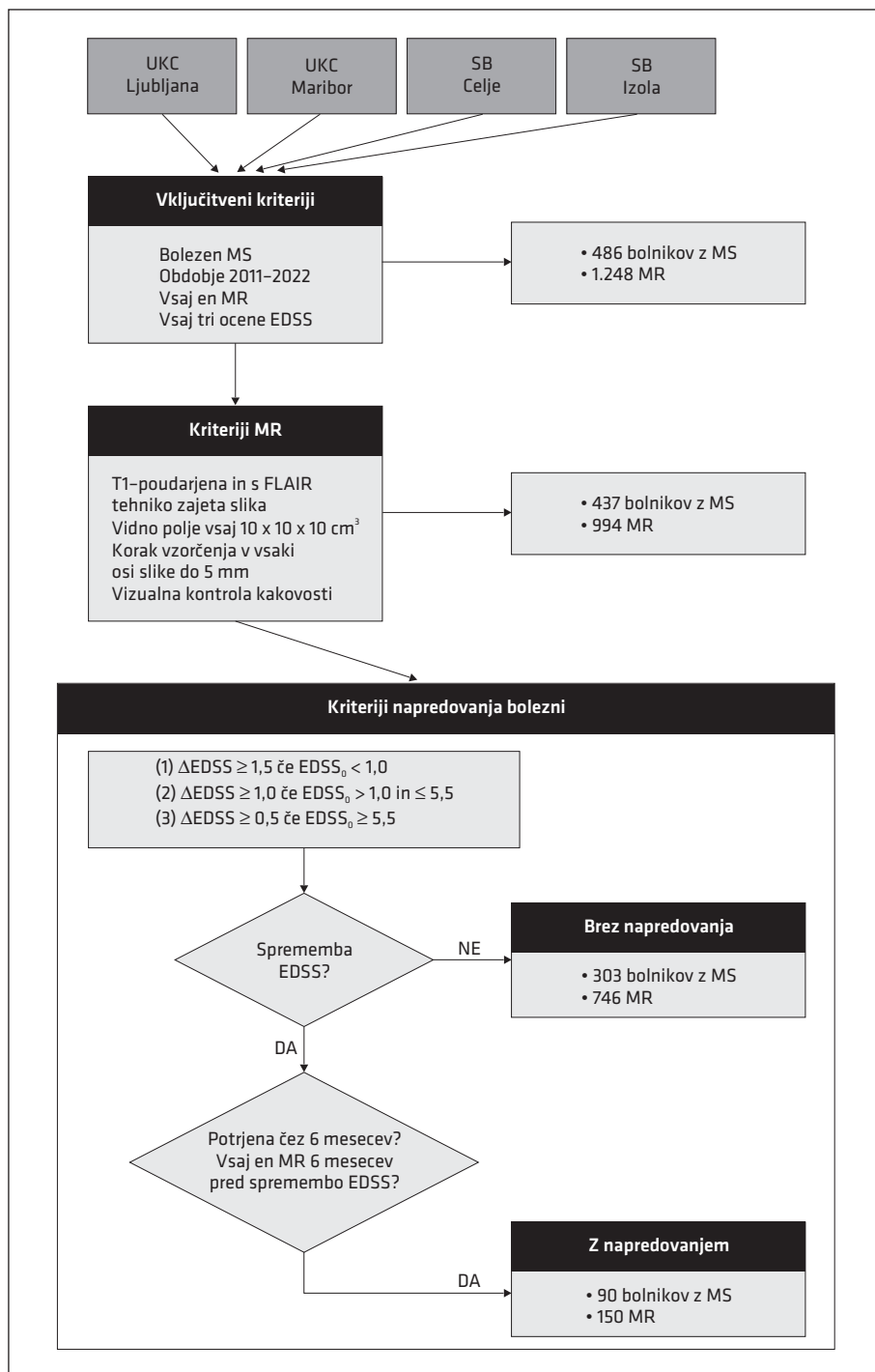
z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), zajetimi na petih različnih MR-napravah, in sicer Signa® HDxt (GE HealthCare™, Chicago, Illinois, ZDA), Achieva® (Philips Medical Systems® Nederland B.V., Best, Noord-Brabant, Nizozemska), Achieva dStream® (Philips Medical Systems® Nederland B.V., Best, Noord-Brabant, Nizozemska), MAGNETOM® Aera (Siemens®, München, Bavarska, Nemčija), MAGNETOM® Vida fit (Siemens®, München, Bavarska, Nemčija). Ob zajemu MR-slik je bil povprečni čas od diagnoze $7,5 \pm 6,0$ let. Vključitveni kriteriji za osebe v raziskavi, MR-preiskave in kriteriji napredovanja bolezni so podani v sliki 1.

Obdelava magnetnoresonančnih slik

Vse T1-poudarjene in s FLAIR-tehniko zajete slike so bile sivinsko obnovljene in prostorsko poravnane glede na možganski atlas Montrealskega inštituta za nevrologijo (Montreal Neurological Institute, MNI 152) z afino preslikavo (6). Obdelane T1-poudarjene slike smo razmejili v 268 možganskih podstruktur z uporabo modela AssemblyNet in pridobili prostorninske deleže glede na ocenjeno prostornino lobanje (7). V slikah, zajetih s tehniko FLAIR, smo opravili razmejitev poškodb v beli možganovini z modelom DeepMedic in pridobili podatek o prostornini in številu teh poškodb (8).

Napovedni modeli

Napovedne modele smo učili z namenom razvrščanja bolnikov z MS v dve skupini: v prvo s potrjenim prihodnjim povečanjem EDSS; torej z napredovanjem bolezni (angl. *with disease progression*, wDP) in v drugo za bolnike brez potrjenega povečanja EDSS; torej brez napredovanja bolezni (angl. *no disease progression*, nDP). Prostornine možganskih podstruktur, prostornine ter število poškodb (razbrano z MR-slik), demografske



Slika 1. Zajem podatkov raziskave. UKC – Univerzitetni klinični center, SB – splošna bolnišnica, MS – multipla skleroza, EDSS – razširjena lestvica stopnje prizadetosti (angl. *expanded disability status score*), FLAIR – zasičenje signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*).

podatke (starost, spol) in klinične podatke (izhodiščni EDSS, trajanje bolezni) smo uporabili za učenje modelov RF, SVM in Gaussove procese (GP). Učili smo tudi model DL vizualne geometrijske skupine (angl. *visual geometry group*, VGG), ki na vходу sprejme obdelani T1-poudarjeno sliko in s FLAIR-tehniko zajeto sliko (9). Vsi modeli vrnejo dvojiško odločitev wDP ali nDP.

Vsi modeli so bili učeni in vrednoteni neodvisno s štirikratnim prečnim preverjanjem, kjer so bili podatki v pregibih medsebojno primerljivi glede na delež MR-preiskav iz vsake ustanove, starost, razmerje med spoloma in razmerje bolnikov wDP ali nDP.

REZULTATI

Kakovost napovedi z modeli smo ovrednotili z AUROC, točnostjo, občutljivostjo in specifičnostjo. Med VGG in ostalimi modeli smo s statističnimi testi ovrednotili razlike za posamezno mero, in sicer z DeLongovim testom za AUROC ter z McNemarjevim testom za točnost, občutljivost in specifičnost. Rezultati analize so navedeni v tabeli 1, o statistično značilni razliki pa poročamo pri mejni vrednosti $\alpha = 0,05$ napake prve vrste.

Model DL VGG je presegel ostale tri modele ML glede na AUROC. Kot je razvidno iz tabele 1, sta modela GP in SVM dosegla višjo specifičnost, znatno nižji

vrednosti AUROC in občutljivosti, model SVM pa primerljivo točnost. Glede na nizko občutljivost in visoko specifičnost lahko opazimo, da sta modela GP in SVM razvrstila le majhen delež testnih primerov kot primere wDP. Model RF je dosegel najvišjo občutljivost (54 %), a hkrati najnižjo specifičnost (70 %). Skladno z najvišjim AUROC je model VGG dosegel najboljše razmerje med občutljivostjo (51 %) in specifičnostjo (83 %).

RAZPRAVA

Naši rezultati AUROC, prikazani v tabeli 1, so v skladu z raziskavo Talonija in sodelavcev, kjer sta bili AUROC 72 % in 69 % doseženi za 2D-modele, naučene na koronalnih in aksialnih skladih petih rezin (4). Vendar naš model ni dosegel AUROC 81 % kot modeli v raziskavi Talonija in sodelavcev, naučeni na sagitalnih skladih 2D MR-rezin. Podobno velik vzorec bolnikov in arhitekturo modela VGG kot v pričujoči raziskavi so v svoji raziskavi uporabili Storelli in sodelavci, kjer so poročali o AUROC 80 %, točnosti 80 %, specifičnosti 90 % in občutljivosti 57 % (5). Naši rezultati, prikazani v tabeli 1, so nekoliko slabši v vseh merah vrednotenja, neskladje pa je lahko posledica razlik v skupini bolnikov, raznovrstnosti MR-slik (v naši raziskavi so bile slike posnete na štirih lokacijah) in predvsem v odstotku primerov

Tabela 1. Rezultati vrednotenja napovednih modelov napredovanja bolezni multiple skleroze. Navedene p-vrednosti so bile izračunane glede na rezultate modela vizualne geometrijske skupine. AUROC – površina površina pod krivuljo delovanja sprejemnika (angl. *area under receiver operating characteristic curve*), GP – Gaussovi procesi, RF – naključni gozdovi (angl. *random forests*), SVM – metoda podpornih vektorjev (angl. *support vector machines*), VGG – vizualna geometrijska skupina (angl. *visual geometry group*).

Model	AUROC	Točnost	Občutljivost	Specifičnost
GP	67 % ^a	76 % ^a	19 % ^a	92 % ^a
RF	62 % ^a	67 % ^a	54 % ^a	70 % ^a
SVM	63 % ^a	75 % ^b	11 % ^a	93 % ^a
VGG	74 %	76 %	51 %	83 %

^a $p < 0,001$

^b $p = 0,325$

wDP (33 % v raziskavi Storellija in sodelavcev in 23 % v naši raziskavi). Razlika je bila tudi v opredelitvi wDP in nDP; v raziskavi Storellija in sodelavcev so uporabili le dve MR-preiskavi znotraj dvoletnega intervala pred opredelitvijo wDP, naše opazovalno obdobje pa je bilo mnogo daljše (od 6 mesecev do 11 let pred opredelitvijo wDP) (5).

Ne glede na razlike je očitna nizka občutljivost tako našega modela VGG (51 %) kot modela v raziskavi Storelli in sodelavcev (57 %), kar pomeni, da modela uspešno prepoznata približno polovico bolnikov z MS, pri katerih kasneje pride do napredovanja bolezni (5).

O najvišji občutljivosti in AUROC so poročali Pinto in sodelavci z vrednostmi 76 in 86 %, vendar je primerjava z našimi rezultati omejena, saj smo opredelili napredovanje bolezni na podlagi ocene EDSS, medtem ko so Pinto in sodelavci uporabili klinično oceno kot merilo napredovanja in oceno EDSS za vhod modela. Poleg tega je njihov nabor podatkov obsegal le 21 bolnikov s potrjenim napredovanjem v SPMS, kar morda ni zadosten vzorec (3).

Za učinkovito zdravljenje bolnikov z MS, pri katerih obstaja večje tveganje za prihodnje napredovanje bolezni po EDSS ali v obliko SPMS, je ocena tega tveganja možna na podlagi analize MR-preiskav glave. Naši rezultati, ki temeljijo na modelu VGG, kažejo obetavno raziskovalno smer, pri čemer

je omenjeni napovedni model dosegel AUROC 74 %. Pri tem je pravilno prepoznal 51 % bolnikov wDP, medtem ko je bilo nDP pravilno prepoznanih 83 % bolnikov z MS. V celoti je bilo razvrščanje prihodnjega napredovanja bolezni pravilno pri 76 % bolnikov.

Rezultati naše raziskave kažejo, da uporabljeni pristopi še niso primerni za klinično uporabo, za namene obvladovanja bolezni in/ali zdravljenja. Kljub temu menimo, da je razvoj načinov razvrščanja na podlagi slike, ki temelji na modelih DL iz MR-slik, obetavna raziskovalna smer. Prepoznavanje bolnikov z MS z velikim tveganjem za prihodnje napredovanje po EDSS oz. invalidnosti neposredno iz MR-preiskave je namreč enostavno za izvedbo, hkrati pa bi omogočilo pravočasno terapevtsko posredovanje, ki bi lahko preprečilo ali odložilo začetek napredovanja invalidnosti in prehoda v obliko SPMS.

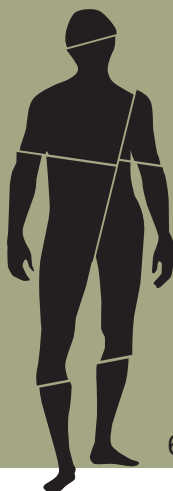
ZAHVALA

Raziskavo podpira podjetje Novartis Pharma Services Inc., podružnica Slovenija. Avtorji so imeli popoln nadzor nad vsebino in so sprejeli končno odločitev o vseh vidikih pričujočega prispevka.

Raziskavo podpira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS), in sicer pod raziskovalnim programom št. P2-0232 in raziskovalnima projektoma št. J2-2500 in J2-3059.

LITERATURA

1. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8 (9): a028928.
2. Branco D, Di Martino B, Esposito A, et al. Machine learning techniques for prediction of multiple sclerosis progression. *Soft Comput.* 2022; 26 (22): 12041–55.
3. Pinto MF, Oliveira H, Batista S, et al. Prediction of disease progression and outcomes in multiple sclerosis with machine learning. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 21038.
4. Taloni A, Farrelly FA, Pontillo G, et al. Evaluation of disability progression in multiple sclerosis via magnetic-resonance-based deep learning techniques. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (18): 10651.
5. Storelli L, Azzimonti M, Gueye M, et al. A deep learning approach to predicting disease progression in multiple sclerosis using magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2022; 57 (7): 423–32.
6. Fonov VS, Evans AC, McKinstry RC, et al. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Neuroimage.* 2009; 47 (Suppl 1): S102.
7. Coupé P, Mansencal B, Clément M, et al. AssemblyNet: A large ensemble of CNNs for 3D whole brain MRI segmentation. *Neuroimage.* 2020; 219: 117026.
8. Ravnik D, Jerman T, Pernuš F, et al. Dataset variability leverages white-matter lesion segmentation performance with convolutional neural network. In: *Medical Imaging 2018: Image Processing* [internet]. 2018 [citirano 2023 Feb 13]. p. 388–96. Dosegljivo na: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/10574/105741j/Dataset-variability-leverages-white-matter-lesion-segmentation-performance-with-convolutional/10.1117/12.2293702.full>
9. Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *ArXiv* [internet]. 2015 [citirano 2023 Feb 13]. Dosegljivo na: <http://arxiv.org/abs/1409.1556>



6. SREČANJE Z MULTIPLO SKLEROZO

6th facing multiple sclerosis

6th FACING MULTIPLE SCLEROSIS

- 3** Introduction – *Anton Mesec*
- 5** Multiple Sclerosis Throughout Time – *Alenka Horvat Ledinek*
- 11** The Importance of a Specialized Nurse for the Treatment Outcomes of Patients with Multiple Sclerosis – *Urška Potočnik, Nives Matko*
- 17** Use of Clinical Biomarkers in Prognostication of Patients With Multiple Sclerosis – *Tomaž Omerzu*
- 23** Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Multiple Sclerosis – A Step Towards Personalized Medicine? – *Uroš Rot, Andreja Emeršič*
- 29** The Role of Imaging Biomarkers in Multiple Sclerosis – *Katarina Šurlan Popovič*
- 37** Biomarkers of Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis – *Jožef Magdič*
- 43** Recognizing Prognostic Factors in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder – *Lina Savšek*
- 51** Prediction of Multiple Sclerosis Disease Course From Magnetic Resonance Images: Preliminary Study Results – *Lara Dular, Gregor Brecl Jakob, Lina Savšek, Jožef Magdič, Bojan Rojc, Žiga Špiclin*