

Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: odległe czynniki prognostyczne

Christel Renoux, MD, PhD

Center for Clinical
Epidemiology, Jewish General
Hospital, McGill University,
Montreal, Kanada

Adres do korespondencji:
Center for Clinical
Epidemiology, Jewish General
Hospital, McGill University,
3755 Cote Ste-Catherine, H464,
Montreal, QC H3T 1E2, Canada

e-mail: christel.renoux@mail.
mcgill.ca

Neurol Clin 29 (2011) 293-308

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (3): 26-35

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, rokowanie, czynniki prognostyczne, niepełnosprawność, epidemiologia

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą chorobą układu nerwowego, która dotyka najczęściej młodych dorosłych. Ponieważ choroba rozwija się przez kilka dekad, osoby nią dotknięte będą musiały się liczyć z perspektywą niepełnosprawności przez część swojego życia. Dlatego tej chorobie poświęca się tak wiele uwagi, a jej naturalny przebieg należy do najlepiej opisanych. Dobrze poznana naturalna historia SM została obecnie wzbogacona o badania, poświęcone czynnikom rokowniczym niekorzystnego odległego rokowania. Ten aspekt jest brany pod uwagę od dawna przy doradzaniu chorym w chwili, gdy jako młodzi ludzie podejmują wiele kluczowych decyzji dotyczących ich dalszego życia. Zagadnienie to stało się jeszcze bardziej istotne obecnie, gdy dostępne są leki modyfikujące przebieg choroby i decyzja o ich włączeniu musi być podjęta z namysłem i rozwagą.

Badania nad czynnikami prognostycznymi mają dwa cele: (1) pomoc w przewidywaniu i prognozowaniu przebiegu choroby i stopnia niesprawności u chorego oraz (2) pogłębienie wiedzy dotyczącej patogenezy stwardnienia rozsianego. Możliwości indywidualnej prognozy są ograniczone, natomiast poznanie patogenezy choroby może przynieść wiele korzyści. Najobszerniej przeanalizowane i najwcześniej poznane zostały czynniki prognostyczne związane z objawami klinicznymi w chwili zachorowania i podczas trwania choroby, ponieważ są one łatwe do uzyskania i bardziej przydatne, o ile zostaną wcześniej zidentyfikowane. Czynione są starania, aby uzupełnić je danymi uzyskanymi z badań obrazowych, jak również danymi biologicznymi, genetycznymi i środowiskowymi. Te uzupełniające dane będą zapewne odgrywały większą rolę w miarę pogłębiania wiedzy o patogenezie SM. Po krótkim przedstawieniu założeń metodologicznych oraz dostępnego piśmiennictwa dokonany zostanie przegląd podstawowych cech demograficznych i klinicznych wpływających na odległy przebieg stwardnienia rozsianego, następnie zostaną przedstawione dane na temat badań laboratoryjnych, które mogą być pomocne w prognozowaniu długoterminowego przebiegu choroby.

Rokowanie w stwardnieniu rozsianym

UWAGI OGÓLNE: ROKOWANIE

Stwardnienie rozsiane powoduje narastanie nieodwracalnej niepełnosprawności w dłuższej perspektywie, natomiast czas przeżycia jest tylko nieznacznie skrócony. Dlatego rokowanie dotyczy zazwyczaj kolejnych etapów pogłębiającej się niepełnosprawności. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia niepełnosprawność może obejmować różne aspekty życia i wpływać na ograniczenie lub niemożność wykonywania określonych czynności. Badania poświęcone SM koncentrowały się jednak głównie na niesprawności w aspekcie fizycznym, a zwłaszcza trudnościach

w chodzeniu, ponieważ problemy z poruszaniem się stanowią jeden z pierwszych i najbardziej widocznych objawów choroby. Zaburzeniom funkcji poznawczych do niedawna poświęcano znacznie mniej uwagi.¹ W stwardnieniu rozlanym rzadko obserwuje się nasilone zaburzenia poznawcze i otępienie.² Funkcje poznawcze ulegają zazwyczaj niewielkim zaburzeniom, lecz częstość ich występowania może być duża i wynosić 40-60%.¹⁻⁴ Ponieważ brakuje badań dotyczących dynamiki przebiegu i rokowania w odniesieniu do zaburzeń funkcji poznawczych, zagadnienie to nie będzie dalej omawiane.

Do oceny niesprawności służy kilka skal. Najbardziej rozpowszechniona, zarówno do oceny rokowania, jak i stosowana w badaniach klinicznych, jest skala stanu niepełności (Disability Status Scale, DSS), lub jej uzupełniona wersja, Rozszerzona skala stanu niepełności (Expanded Disability Status Scale, EDSS), opracowana przez Kurtzkiego.^{5,6} EDSS jest skalą porządkową, opartą na badaniu neurologicznym i zdolności chorego do poruszania się. Zakres punktacji wynosi od 0 (brak objawów neurologicznych) do 10 punktów (zgon z powodu stwardnienia rozlanego), z dokładnością 0,5 punktu. Ograniczeniem skali jest to, że łączy obecność ubytkowych objawów neurologicznych (przy mniejszym wyniku) oraz niesprawność (przy wynikach wyższych), i w dużej mierze opiera się o możliwości poruszania się.⁷ W niewielkim tylko stopniu uwzględnia zaburzenia poznawcze i funkcje kończyny górnej. Mimo tych ograniczeń żadna inna skala nie została w takim stopniu zaakceptowana do powszechnego użycia, prawdopodobnie z powodu braku lepszych właściwości psychometrycznych oraz trudności w skonstruowaniu takiej skali oceny, która uwzględniałaby wszystkie aspekty stwardnienia rozlanego.⁸ Co więcej, wymagania stawiane skali służącej do oceny długoterminowej mogą odbiegać od wymogów potrzebnych do oceny krótkoterminowej, jaka dokonywana jest w badaniach klinicznych. Podobnie niektóre parametry oceny istotne w perspektywie krótkoterminowej mogą być mniej znaczące w ocenie długoterminowej. Dlatego w badaniach nad naturalnym przebiegiem choroby, omawianych w artykule, do oceny następstw klinicznych stosuje się skalę DSS lub EDSS, koncentrując się na wskaźnikach niesprawności, istotnych zarówno z punktu widzenia klinicznego, jak i łatwych do identyfikacji przy ocenie retrospektywnej.

NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY A POPULACJE PACJENTÓW

W licznych badaniach z udziałem dużych grup chorych opisywano naturalny przebieg stwardnienia rozlanego, uwzględniając narastanie nieodwracalnej niesprawności w czasie. Pełnego przeglądu tych badań dokonano w innym opracowaniu.⁹ Duże grupy pacjentów zostały scharakteryzowane z uwzględnieniem reprezentatywnych dla populacji cech, oraz standaryzowanych prospektywnych obserwacji. Warto podkreślić, że większość pacjentów z tych grup nie była leczona lub otrzymywała leki o niepotwierdzonej skuteczności

i to jedynie przez krótki czas w porównaniu z długością trwania choroby, co sprawia, że ich wpływ na naturalny przebieg choroby jest wątpliwy. Badania prowadzone na takich kohortach pozwalają, dzięki zastosowaniu analizy przeżycia, na oszacowanie czasu od wystąpienia stwardnienia rozlanego do pojawienia się istotnej niesprawności. W badaniu kohorty z London (w kanadyjskim stanie Ontario) mediana czasu od wystąpienia stwardnienia rozlanego do osiągnięcia w skali DSS 3 punktów (co odpowiada umiarkowanej niesprawności) została oszacowana na 7,7 roku, a czas do osiągnięcia w skali DSS 6 punktów (zachowana zdolność do poruszania się, lecz z pomocą przyrządów) oraz 8 punktów (unieruchomienie w łóżku, zachowana funkcja kończyn górnych) wynosił odpowiednio 15 lat i 46,4 roku.¹⁰ W grupie z Lyonu we Francji szacowana mediana czasu do osiągnięcia nieodwracalnej wartości 4 punktów w skali DSS (ograniczona zdolność chodzenia, możliwość przejścia ponad 500 metrów bez pomocy lub odpoczynku), 6 punktów (zdolność do poruszania się za pomocą laski lub kuli nie więcej niż 100 metrów bez odpoczynku) i 7 punktów (zdolność do przejścia nie więcej niż 10 metrów, z podpieraniem się o ściany lub meble) wynosiła odpowiednio 8,4, 20,1 i 29,9 roku.^{11,12} W szwedzkiej kohorcie z Göteborga mediana czasu do uzyskania 6 punktów w skali DSS wynosiła 18 lat.¹³ W kilku ostatnio opublikowanych badaniach wykazano wydłużenie czasu do osiągnięcia kolejnych istotnych etapów niepełnosprawności, aczkolwiek w innych pracach oszacowany czas był podobny do wyników uzyskanych wcześniej,^{14,15} zwłaszcza w odniesieniu do progu 6 punktów w skali DSS.¹⁶ Przyczyny tych rozbieżności nie są jasne i mogą wynikać z trudności metodologicznych,¹⁷ lecz także z różnic w interpretacji określenia tej samej wartości punktowej skali DSS oraz prawdopodobnie także z niektórych czynników wpływających na postęp choroby, takich jak przynależność rasowa czy stężenie witaminy D.

Takie duże grupy pacjentów stanowiły podstawę do badań czynników prognostycznych związanych z czasem do osiągnięcia kolejnych istotnych etapów niepełnosprawności.

ZAGADNIENIA METODOLOGICZNE

Szczegółowe omówienie metodyki wykracza poza ramy tego artykułu, jednak kilka zagadnień zasługuje na uwagę. Jednym z nich jest to, że badania powinny być reprezentatywne dla populacji chorych z SM. Niektórzy badacze prowadzą badania populacyjne, podczas gdy inni zajmują się chorymi leczonymi w określonej klinice lub szpitalu. Mimo że teoretycznie w grupie chorych wybranych spośród hospitalizowanych w danym ośrodku prawdopodobnie znajduje się więcej pacjentów o cięższym przebiegu choroby, co zwiększa ryzyko stronniczości wynikającej z doboru pacjentów, to w rzeczywistości zagadnienie to jest bardziej złożone. W praktyce wielu chorych ze stwardnieniem rozlanym przynajmniej raz w życiu kierowanych jest do specjalistycznych ośrodków zajmujących się SM. W zależności od położenia

geograficznego i powiązań z innymi ośrodkami nawet mniejsze oddziały referencyjne mogą zajmować się praktycznie wszystkimi pacjentami ze stwardnieniem rozsianym z danego regionu. Nawet jeżeli nie dotyczy to wszystkich chorych, takie kierowanie pacjentów może zmniejszać stronniczość doboru. Znajomość organizacji i funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w poszczególnych badaniach może być pomocna w określeniu, czy dane badanie populacyjne jest reprezentatywne lub czy też rekrutacja chorych ze stwardnieniem rozsianym jest całkowita lub prawie całkowita. Z drugiej strony badania populacyjne są często oparte na luźnych kryteriach, co nie chroni przed stronniczością wynikającą z niewłaściwego doboru próby.

Potencjalnie bardziej problematyczne, choć często pomijane, są zagadnienia związane z jakością i rzetelnością informacji dostępnych w bazach danych. Powszechne i coraz częstsze stosowanie dokumentacji w formie elektronicznej oraz postęp technologiczny pozwalają na szybsze i łatwiejsze gromadzenie danych. Jednak tworzenie bazy danych przeznaczonej do celów naukowych to więcej niż gromadzenie danych komputerowych. Bez spójnego i systematycznego gromadzenia standaryzowanych danych na temat każdego pacjenta przez każdego lekarza, jak również bez zbierania danych przez wykwalifikowany personel oraz regularnego nadzoru i kontroli jakości i rzetelności, otrzymane wyniki mogą różnić się w poszczególnych badaniach. Coraz więcej badań obserwacyjnych opiera się na skomputeryzowanych bazach danych. Dotyczy to nie tylko stwardnienia rozsianego, lecz także praktycznie każdej dziedziny medycyny, i wymaga uwzględnienia błędów związanych z jakością gromadzonych danych. Dlatego duże badania dotyczące naturalnego przebiegu choroby, opisujące długoletni przebieg i odległe rokowanie w stwardnieniu rozsianym opierają się na informacjach klinicznych uzyskanych w wyniku regularnych i częstych usystematyzowanych obserwacji. Celem tych badań jest stworzenie pełnego opisu naturalnego przebiegu choroby i w związku z tym szczególną uwagę należy zwrócić na wyeliminowanie stronniczości wynikającej z tworzenia i obserwacji kohorty pacjentów. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym często są badani po pewnym czasie od wystąpienia objawów choroby, a dla dokładnego opisu przebiegu choroby niezbędna jest dokładna i wnikliwa retrospektywna ocena jeszcze przed pierwszą wizytą. Należy unikać rozwiązań, które polegają na doborze tylko pacjentów obserwowanych od początku zachorowania, lub uwzględniają jedynie dane prospektywne uzyskane po pierwszej wizycie. Wyniki takich badań należy traktować z dużą ostrożnością. Także pomijanie rezultatów retrospektywnych dotyczących oceny niesprawności i uwzględnianie jedynie oceny dokonywanej podczas wizyty chorego może prowadzić do zafalszowania wyników badań. Jeżeli wizyty chorego odbywają się rzadko, a przerwy między nimi są długie, co jest częste w codziennej praktyce, ocena niesprawności dotyczy długiego okresu. W takich przypadkach określanie daty wizyty jako daty osiągnięcia określonego stopnia niesprawności

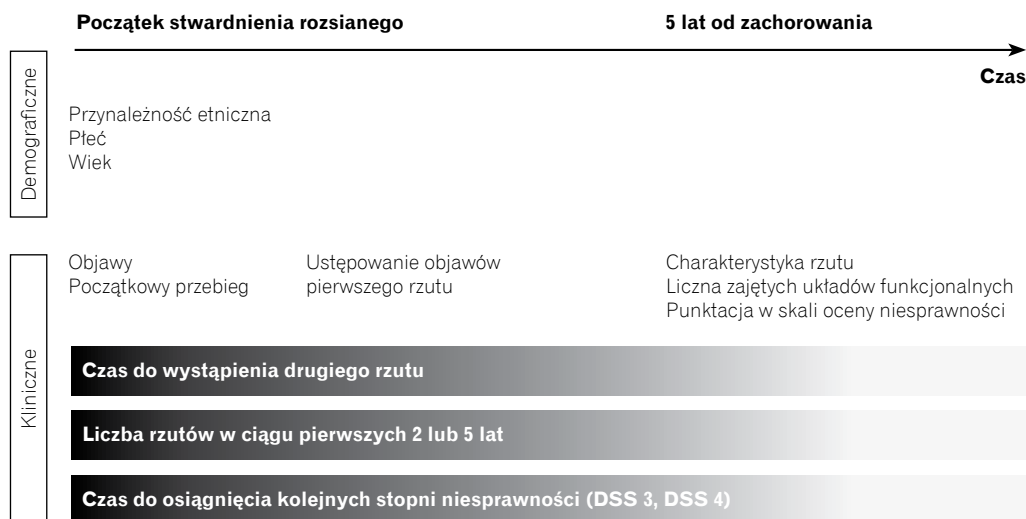
może prowadzić do przeszacowania czasu osiągnięcia kolejnych istotnych jej etapów. Jest to szczególnie istotne w przypadku baz danych zawierających jedynie informacje uzyskane podczas wizyt chorego, bez uwzględnienia zmian stanu klinicznego, zachodzących między nim, co nie znajduje odzwierciedlenia w bazie. Systematyczna obserwacja może stanowić duży problem w przypadku chorób trwających dziesiątki lat. Jednym z głównych zagrożeń dla uzyskiwania rzetelnych danych jest utrata chorych z obserwacji i brak regularnych ocen stopnia niesprawności. Może to być prawdą, nawet jeżeli odsetek chorych utraconych z obserwacji jest niewielki, aczkolwiek taka informacja w badaniach dotyczących naturalnego przebiegu choroby nie jest zazwyczaj ściśle określona. Dzieje się tak z dwóch powodów: po pierwsze, trudno jest określić moment, w którym chory zostaje uznany za utraconego z obserwacji, a definicja jest dość arbitralna, po drugie, nie jest łatwo ustalić, czy przyczyna związana jest z odsetkiem uzyskiwanych wyników.

W kontekście badań nad czynnikami prognostycznymi w SM należy uznać, że wiele z badanych cech nie jest niezależnych, wręcz przeciwnie często są one ze sobą powiązane, zwłaszcza w aspekcie zmiennych klinicznych. W konsekwencji, w zależności od tego, które zmienne są badane i poddawane analizie wieloczynnikowej, można otrzymać różne i niekiedy rozbieżne wyniki, o czym warto pamiętać przy interpretowaniu wyników różnych badań. Ponadto odpowiednia interpretacja różnych czynników prognostycznych może sprawiać trudności. Pomocne mogą w tym być rozległa wiedza na temat patogenezy choroby i doświadczenie kliniczne, pozwalające uniknąć niewłaściwej interpretacji wyników. Krótko mówiąc, powiązanie nie zawsze oznacza związek przyczynowy, a fakt, że charakterystyka kliniczna ma związek z rokowaniem nie oznacza, że modyfikacja jakiejś cechy może wpłynąć na odległe rokowanie. I wreszcie, jakość pomiaru zmiennych jest warunkiem koniecznym, jak wspomniano powyżej, ponieważ żadne techniki statystyczne nie są w stanie skorygować wątpliwych danych.

Długoterminowe czynniki prognostyczne nieodwracalnej niesprawności

DANE DEMOGRAFICZNE I KLINICZNE

Omówienie możliwych czynników prognostycznych odzwierciedla proces zachodzący w praktyce klinicznej, gdzie rokowanie jest regularnie weryfikowane, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne informacje w określonym czasie, począwszy od danych demograficznych i objawów klinicznych (rycina). Największe znaczenie mają wyniki uzyskane z badań obejmujących duże kohorty chorych, z co najmniej dziesięcioletnim czasem obserwacji i zastosowaniem analizy przeżycia uwzględniającej czas od zdarzenia.



RYCINA. Cechy demograficzne i kliniczne związane z czasem osiągnięcia odległej nieodwracalnej niesprawności u pacjentów z SM.

Moment zachorowania na stwardnienie rozlane

Mimo że wiadomo, iż ryzyko zachorowania na SM zmienia się z wiekiem i zależy od przynależności etnicznej (najwyższe dla rasy białej), możliwe są wahania w nasileniu objawów choroby. Liczne badania wskazują, że stwardnienie rozlane ma bardziej agresywny przebieg u Afroamerykanów w porównaniu z populacją Amerykanów rasy białej.¹⁸⁻²¹ W opublikowanym niedawno retrospektywnym badaniu kohorty pacjentów pochodzenia afroamerykańskiego ze stwardnieniem rozlanym wykazano zwiększone ryzyko niepełnosprawności związanej z poruszaniem się, nawet po uwzględnieniu innych zmiennych klinicznych, takich jak wiek w chwili zachorowania.¹⁸ Sugerowano także, że ryzyko to może być większe również w odniesieniu do sprawności kończyny górnej czy zaburzeń widzenia.²⁰ Podobnie w badaniu przeprowadzonym we Francji wykazano, że u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym pochodzących z Afryki Północnej, w porównaniu do pochodzących z Europy, czas do wystąpienia nieodwracalnej niesprawności (DSS 4 i 6 punktów) jest krótszy.²² W badaniach tych przynależność etniczna była określana przez samego pacjenta i może być związana z różnym pochodzeniem genetycznym.

W wielu badaniach oceniano wpływ płci na długoterminowe rokowanie w stwardnieniu rozlanym. W wielu pracach wykazano, że płeć męska jest związana z gorszym rokowaniem niż żeńska w odniesieniu do czasu wystąpienia kolejnych istotnych stopni niesprawności.^{12,13,23,24} Niemniej w innych badaniach nie wykazano takiej zależności.²⁵⁻²⁷ Co ważniejsze, stwierdzono, że w analizie wielu zmiennych, biorąc pod uwagę inne czynniki, płeć nie ma aż tak dużego wpływu na długoterminowe rokowanie w SM.

Odmienne znaczenie na liście istotnych czynników prognostycznych zajmuje wiek w chwili zachorowania na stwardnienie rozlane, który wywiera znaczący wpływ na długoterminowy przebieg choroby. Młodszy wiek w chwili zachorowania w większości badań związany jest z dłuższym czasem do wystąpienia kolejnych istotnych stopni niesprawności,^{12,13,23,24,26,28} z kilkoma wyjątkami.^{25,27} Co więcej, im młodszy wiek wystąpienia choroby, tym bardziej zjawisko to jest zaznaczone.^{28,29} Jednak na wiek w chwili zachorowania można także spojrzeć z innej perspektywy. Mimo dłuższego czasu do wystąpienia kolejnych istotnych stopni niesprawności, chorzy o młodszym wieku w chwili zachorowania osiągają te etapy w wieku młodszym niż pacjenci, którzy zachorowali w wieku późniejszym.^{15,29} Dlatego pacjenci, którzy zachorowali wcześniej, osiągają ten sam stopień niesprawności w młodszym wieku i pozostają niepełnosprawni przez dłuższą część swojego życia, co prowadzi do wniosku, że młodszy wiek w chwili zachorowania nie może być uznany za korzystny czynnik prognostyczny.

Zajęcie układu ruchowego, objawy mózdkowe czy dysfunkcja zwieraczy występujące jako pierwsze objawy choroby wiążą się z gorszym rokowaniem,^{12-13,23-26} w przeciwieństwie do objawów wzrokowych, związanych zazwyczaj z dłuższym czasem do wystąpienia niepełnosprawności.^{12,13,24,26} Jednak znaczenie prognostyczne początkowych objawów staje się mniej istotne, jeżeli bierze się pod uwagę inne dane kliniczne. Za wskaźniki gorszego rokowania niektórzy badacze uznają także zajęcie większej liczby układów funkcjonalnych, czy też, według innej terminologii, wieloogniskowy początek choroby, w przeciwieństwie do objawów z jednego układu funkcjonalnego OUN.^{13,25}

Praktycznie w każdym badaniu, oceniającym wartość prognostyczną początkowego przebiegu stwardnienia rozsianego, tj. przebieg rzutowo-remisyjny *vs* pierwotnie postępujący (z rzutami lub bez nich) wykazano, że choroba rozpoczynająca się w sposób postępujący od samego początku wiąże się z krótszym czasem do wystąpienia istotnych stopni niesprawności.^{11-13,23-25,27,28} Zjawisko to utrzymuje się nawet przy uwzględnieniu innych zmiennych prognostycznych, a początkowy przebieg kliniczny choroby jest najbardziej istotną zmienną charakteryzującą początek zachorowania.

W trakcie trwania choroby

W kilku badaniach, oceniających tę zmienną kliniczną wykazano, że niepełne wycofywanie się objawów po pierwszym epizodzie neurologicznym związane jest z gorszym rokowaniem.^{12,13,25,26}

Badano także wnikliwie czas między pierwszym a drugim rzutem objawów neurologicznych i w większości badań stwierdzono, że im dłuższy jest ten czas, tym lepsze jest rokowanie.^{12,24,25,27,28,30} Jeżeli jednak ocenia się wpływ na niesprawność w odniesieniu do czasu wystąpienia drugiego rzutu, nie obserwuje się już związku między czasem od pierwszego do drugiego rzutu a czasem do osiągnięcia nieodwracalnej niesprawności (poz. 13 i 26 piśmiennictwa oraz Renoux i wsp., informacja ustna, 2008).

W kilku badaniach oceniano także wpływ rzutów we wczesnym okresie choroby na długoterminową niepełnosprawność. Większa liczba rzutów w pierwszych 2 lub 5 latach trwania choroby związana jest z większym ryzykiem niesprawności,^{12,23,24,28,30} chociaż są nieliczne wyjątki.²⁵ Kiedy odpowiednio (i logicznie) uwzględniano piąty rok od rozpoczęcia się stwardnienia rozsianego jako punkt wyjścia w analizie przeżycia i ocenie wartości prognostycznej rzutów w ciągu pierwszych 5 lat trwania choroby, wykazano, że rzuty nie miały wpływu na rokowanie długoterminowe lub też obserwowano nieznaczny wpływ zależny od stosunkowo dużej ich liczby (co najmniej 5 rzutów w ciągu ostatnich 5 lat).^{13,26} Podobny wniosek wyciągnięto, oceniając wpływ rzutów po osiągnięciu pewnego stopnia niesprawności. W tych przypadkach rzuty we wczesnej fazie choroby nie miały wpływu na narastanie nieodwracalnej niesprawności.¹² Z innej perspektywy, oceniając wpływ wszystkich rzutów, a nie tylko występujących we wczesnym okresie choroby i stosując analizę uwzględniającą zależność od czasu, wykazano nieznaczny wpływ rzutów na długoterminową niesprawność.³¹

Objawy kliniczne i narastająca niesprawność we wczesnym okresie choroby mogą również dostarczyć informacji na temat długoterminowego rokowania. Wyższy wynik w skali DSS w pierwszych 2 i 5 latach trwania choroby i krótszy czas od początku choroby do osiągnięcia 3 lub 4 punktów w skali DSS związane były z szybszym osiągnięciem kolejnych stopni niesprawności.^{12,24,30} W badaniach z udziałem jedynie chorych z rzutowo-remisyjnym przebiegiem choroby stwierdzono, że z niekorzystnym rokowaniem związane są

także takie cechy, oceniane w pierwszych 5 latach od zachorowania, jak: duża liczba zajętych układów funkcjonalnych, niepełne wycofywanie się objawów ostatniego rzutu i wyższa punktacja w skali niesprawności.^{13,26} Natomiast pewne istotne czynniki prognostyczne, oceniane na początku choroby, takie jak płeć, wiek i objawy kliniczne nie były związane z gorszym rokowaniem długoterminowym.^{13,26} Dokonując oceny w chwili osiągnięcia określonych nieodwracalnych progów niesprawności (w tym przypadku 4 punkty w skali DSS), Confavreux i wsp.^{11,12} wykazali również, że te dane demograficzne i kliniczne brane pod uwagę w chwili zachorowania nie mogą służyć do przewidywania czasu do wystąpienia istotnych stopni niesprawności. Zasugerowali ponadto, że w pewnym momencie choroba osiąga etap, w którym narastanie nieodwracalnej niesprawności jest samonapędzającym się procesem, niezależnym od wcześniejszego przebiegu klinicznego.

Wreszcie stwierdzono, że to ile czasu upłynie od zachorowania na stwardnienie rozsiane do etapu wtórnie postępującego przebiegu pozwala przewidywać, jak długo będzie trwało osiągnięcie 7 punktów w skali DSS, lecz wtórny postęp choroby w późniejszym jej okresie jest w praktyce mniej przydatnym czynnikiem prognostycznym.²⁶

Tak jak oczekiwano czynniki prognostyczne związane z czasem od zachorowania do etapu wtórnie postępującego przebiegu choroby w grupie pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną w chwili wystąpienia są w praktyce takie same jak w całej populacji chorych. W większości badań główną rolę odgrywa wiek w momencie pojawienia się pierwszych objawów.^{13,16,25,26,28,32-35} U pacjentów z pierwotnie postępującym przebiegiem choroby zaobserwowano nieliczne i niekiedy prognostycznie sprzeczne czynniki związane z gorszym rokowaniem. Należą do nich zajęcie co najmniej 3 układów funkcjonalnych w chwili zachorowania oraz krótszy czas do osiągnięcia 3 punktów w skali DSS³⁶ lub obecność objawów ruchowych, czuciowych bądź pniowych na początku choroby.³⁴ W jednym z ostatnich badań wykazano jednak, że obecność objawów czuciowych na początku choroby, w porównaniu z ich brakiem, była związana z dłuższym czasem (a tym samym ze starszym wiekiem) do osiągnięcia 6 punktów w skali DSS. Młodszy wiek w chwili zachorowania był także powiązany z dłuższym czasem do wystąpienia niesprawności.³⁷ W innych pracach z kolei zaobserwowano większą korelację między liczbą zajętych układów funkcjonalnych 3, 4 i 5 lat od początku choroby oraz objawami ze strony zwieraczy pęcherza moczowego i jelit 4 i 5 lat od zachorowania a progresją do 6,0 i 6,5 punktów w skali EDSS w porównaniu z pierwszymi objawami klinicznymi.³⁸

Podsumowując, należy pamiętać, że powyższe czynniki demograficzne i objawy kliniczne zostały określone na poziomie populacji, co kontrastuje z wielką zmiennością osobniczą przebiegu choroby. Uznaje się więc, że większość z tych cech ma ograniczoną wartość w praktyce klinicznej przy określaniu rokowania u konkretnego pacjenta. Do tej pory

tylko w nielicznych badaniach próbowano tworzyć modele rokownicze, lecz dotyczyły one przede wszystkim prognozy krótkoterminowej lub obejmowały zbyt małą grupę chorych, aby uznawać je za wiarygodne.³⁹⁻⁴¹ Z drugiej strony, jak to przedstawiono poniżej, badania nad czynnikami prognostycznymi wniosły istotne pojęcia dla zrozumienia stwardnienia rozsianego.

Wyniki badań epidemiologicznych: znaczenie dla patogenez

Oprócz ich znaczenia w identyfikacji czynników rokowniczych dla celów poradnictwa i wyboru metody leczenia, badania nad naturalnym przebiegiem choroby dostarczyły wielu przydatnych wskazówek istotnych dla wyjaśnienia mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego. W związku z tym zrozumienie roli rzutów w narastaniu nieodwracalnej niesprawności ma niezwykle istotne znaczenie, ponieważ działanie leków modyfikujących przebieg choroby opiera się głównie na zmniejszeniu częstości rzutów. Dlatego krótkoterminowy wpływ na ograniczenie liczby rzutów opóźni lub zmniejszy narastanie niesprawności odległej. To samo rozumowanie dotyczy oceny wpływu leków modyfikujących przebieg choroby na opóźnienie czasu do wystąpienia drugiego epizodu demielinizacji, a więc konwersji do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego. Mimo że działanie zatwierdzonych metod terapii w stosunku do rzutów choroby nie ulega obecnie wątpliwości i możliwy jest ich wpływ na krótkoterminową niesprawność, nadal niejasne jest ich działanie w odniesieniu do długoterminowego przebiegu schorzenia.⁴² W istocie, nasilenie niesprawności, obserwowane w próbach klinicznych o krótkim czasie obserwacji trudno porównywać z rzeczywiście nieodwracalną niesprawnością widoczną w badaniach kohortowych nad naturalnym przebiegiem choroby trwających wiele lat.

Uważa się, że postęp i utrzymywanie się nieodwracalnej niesprawności zależy od rozlanej i postępującej utraty aksonów. Stąd wątpliwości dotyczą powiązań między rzutami i narastaniem nieodwracalnej niesprawności sprowadzają się do badania związku między ostrym ogniskowym odczynem zapalnym a przewlekłą utratą aksonów. Istnieje coraz więcej dowodów na poparcie tezy, że rzuty, czyli ogniskowe zmiany zapalne, tylko w niewielkim stopniu wpływają na nieodwracalną długoterminową niesprawność, czyli procesy zwyrodnieniowe komórek nerwowych.^{9,43}

Na przykład wykazano, że narastanie niesprawności od zachorowania na stwardnienie rozsiane może być podobne w postaciach o przebiegu od początku postępującym, niezależnie od nakładania się lub nie współwystępujących rzutów choroby.^{38,44,45} Confavreux i wsp.^{11,12} zaobserwowali również, że jeżeli doszło do rozwoju nieodwracalnego stopnia niesprawności, na przykład osiągnięcia 4 punktów w skali DSS, późniejsze narastanie niesprawności nie ma związku z obecnością rzutów niezależnie od czasu ich wystąpienia, przed lub w trakcie postępującej fazy stwardnienia rozsianego. Odmienne punkty widzenia prezentują inni badacze,

którzy wykazali, że czas od rozpoczęcia się fazy postępującej (dla celów badania określanej jako co najmniej 2 punkty w skali DSS) do osiągnięcia długoterminowej niesprawności był podobny, niezależnie od tego czy progresję poprzedzały liczne rzuty, jeden izolowany rzut lub nie występowały one wcale.⁴⁶

Z innej perspektywy, patrząc na wiek w chwili pojawienia się niesprawności, zamiast na czas wystąpienia poszczególnych jej stopni, początkowy przebieg stwardnienia rozsianego, niezależnie czy rzutowo-remisyjny czy postępujący, miał niewielki wpływ na wiek osiągnięcia nieodwracalnej niesprawności.²⁹ Analogicznie wiek rozpoczęcia przewlekłej fazy choroby jest podobny w postaci pierwotnie i wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, niezależnie od tego czy poprzedza ją występowanie rzutów czy nie.^{44,46} Oprócz wykazania ograniczonego wpływu rzutów na rozwój długoterminowej niesprawności oraz braku bezpośredniego powiązania między rzutami a niesprawnością, ostatnie z omawianych doniesień sugerują, że postępujący przebieg choroby i narastanie nieodwracalnej niesprawności zależą, przynajmniej w pewnym stopniu, od aktualnego wieku chorego, a także, jak opisano powyżej, od wieku w chwili zachorowania. Czynniki te mogą poprzez wzajemne oddziaływanie wpływać na szybkość narastania niesprawności.⁴⁷

Dodatkowych informacji na temat powiązań między ogniskowym procesem zapalnym a progresją choroby mogą dostarczyć badania neuropatologiczne. Niektórzy badacze sądzą, że postępująca faza stwardnienia rozsianego, niezależnie czy pierwotnie czy wtórnie postępująca, charakteryzuje się rozlanym uszkodzeniem istoty białej, polegającym na rozlanym uszkodzeniu aksonalnym, do którego dochodzi na tle uogólnionej reakcji zapalnej z zachowaną barierą krew-mózg.^{48,49} Podobne zmiany, lecz mniej nasilone, obserwowano także u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Nie znaleziono zależności między uszkodzeniem aksonów pozornie prawidłowej istocie białej a obecnością zmian ogniskowych,⁴⁹ co sugeruje niezależność od ogniskowych zmian demielinizacyjnych zajęcia istoty białej przez proces chorobowy. Czas, w jakim dochodzi do progresji rozlanego uszkodzenia istoty białej we wczesnej fazie choroby, pozostaje niewyjaśniony. Dokładne zależności między ogniskowym procesem zapalnym, uogólnionym stanem zapalnym a zwyrodnieniem komórek nerwowych w początkowym etapie choroby pozostają przedmiotem spekulacji.

LABORATORYJNE CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE

Znaczenie wyników badań laboratoryjnych dla oceny ryzyka długoterminowej niesprawności jest obecnie ograniczone. Może to ulec zmianie ze względu na rosnące zainteresowanie poszerzeniem zakresu informacji, wynikających z danych klinicznych, oraz równoległe dzięki postępowi w dziedzinie badań genetycznych, obrazowych i nauk biologicznych, prowadzącemu do zdefiniowania biomarkerów prognostycznych w SM.

Do tej pory nie ma danych wskazujących na możliwość wykorzystania informacji genetycznej do przewidywania długoterminowego przebiegu stwardnienia rozsianego. Na przykład nie ulega wątpliwości fakt podatności na zachorowanie na stwardnienie rozsiane związanej z układem HLA (human leucocyte antigen) klasy II, jednak w kilku dużych badaniach oceniających to powiązanie z nasileniem choroby uzyskano sprzeczne wyniki. Dotychczas nie przedstawiono przekonujących dowodów na związek między HLA-DR15 czy innymi allelami układu HLA a długoterminową niesprawnością.⁵⁰⁻⁵³ Badano także, w odniesieniu do ciężkości przebiegu stwardnienia rozsianego, rolę genu dla apolipoproteiny E, szczególnie allelu ε4. Niektóre wcześniejsze prace sugerowały związek między obecnością allelu ε4 a cięższym przebiegiem choroby,⁵⁴⁻⁵⁹ oraz ochronne działanie allelu ε2.⁵⁹⁻⁶¹ W przeprowadzonych ostatnio dużych badaniach i w metaanalizie nie potwierdzono tych doniesień.⁶²⁻⁶⁶ Brano pod uwagę wiele innych genów mogących wpływać na przebieg choroby, lecz badania te wymagają powtórzenia.⁶⁷ Trudności w uzyskiwaniu powtarzalnych wyników w poszczególnych badaniach mogą wynikać z faktu, że poszukuje się bardzo małych fragmentów genów, uważanych za związane z ciężkością choroby.

Dobrze udokumentowana została przydatność obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MR) w przewidywaniu wystąpienia drugiego epizodu objawów neurologicznych, a więc i konwersji do klinicznie pewnego SM, u chorych z pierwszym epizodem demielinizacji. Miejsce i wkład obrazowania w prognozowanie długoterminowego przebiegu choroby są mniej oczywiste. Wykazano to w prospektywnym badaniu z udziałem 140 chorych z pierwszym epizodem objawów neurologicznych sugerującym stwardnienie rozsiane.^{68,69} U 107 pacjentów, w większości nieleczonych, ocenianych po średnio 20 latach zmiany w mózgowiu w czasie T2, w powtarzalnych punktach czasowych, czyli na początku oraz po 5, 10, 14 i 20 latach, wykazywały umiarkowaną korelację z punktacją w skali EDSS w chwili zakończenia badania.⁶⁹ Podobne wyniki uzyskano przy zawiązaniu analizy jedynie do podgrupy chorych z klinicznie pewnym SM. Zmiana objętości mózgu w czasie T2 w badaniu MR w pierwszych 5 latach trwania choroby (wynikająca z zaniku mózgu) również korelowała z równoległą zmianą w punktacji EDSS, natomiast w późniejszym okresie związek ten był mniej zaznaczony. Gdy u chorych z większą liczbą zmian w czasie T2 w początkowym badaniu mózgowia prawdopodobieństwo niesprawności po 20 latach trwania choroby było większe, u około 1/3 pacjentów z ponad 10 zmianami w badaniu początkowym stopień niesprawności w chwili zakończenia obserwacji był niewielki. Badacze przyznali, że liczba zmian jest mało przydatna do prognozowania długoterminowego przebiegu niesprawności.⁶⁹ Nie jest jasne, czy zmiany w czasie T2 w rdzeniu kręgowym mogą wykazywać większą korelację z długoterminową niesprawnością.

Oceniając wyniki innych badań laboratoryjnych wykonywanych w początkowym okresie, takich jak oznaczanie prążków oligoklonalnych immunoglobulin w płynie móz-

gowo-rdzeniowym, uzyskano sprzeczne wyniki dotyczące ich przydatności w ustalaniu rokowania. Niektórzy badacze stwierdzili, że obecność prążków oligoklonalnych nie ma znaczenia prognostycznego,⁷⁰⁻⁷¹ inni wykazali, że u pacjentów, u których wykryto prążki oligoklonalne, ryzyko długoterminowej niepełnosprawności było większe niż u chorych bez prążków oligoklonalnych,^{25,72-74} i wcześniej osiągają oni 6 punktów w skali DSS.⁷⁵ Wyniki te można tłumaczyć małą liczbą chorych, u których nie wykazano obecności prążków oligoklonalnych, jak również innymi różnicami metodologicznymi, takimi jak uwzględnienie różnych grup kontrolnych czy zmienne czynniki prognostyczne wykorzystane w badaniu. Co więcej, porównanie różnych badań utrudnia często brak informacji dotyczących charakterystyki klinicznej pacjentów, na przykład przebiegu choroby czy okresu obserwacji. W każdym razie niewielki odsetek chorych bez prążków oligoklonalnych budzi wątpliwość odnośnie przydatności tego parametru jako czynnika prognostycznego w praktyce klinicznej. Dalsze badania poświęcone różnicom między pacjentami z prążkami oligoklonalnymi i bez nich mogą rzucić nowe światło na niektóre aspekty patogenezy choroby. W ostatnio opublikowanym badaniu z udziałem 29 chorych ze stwardnieniem rozsianym ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 11 lat stwierdzono, że u pacjentów, u których wykryto prążki oligoklonalne IgM ($n=11$) czas do osiągnięcia 6 punktów w skali DSS był krótszy niż u 18 osób bez IgM (17 chorych z prążkami oligoklonalnymi IgG i 1 bez nich).⁷⁶ Badacze wykazali ponadto, że obecność IgM skierowanych przeciwko antygenom mieliny była wyraźnie związana z gorszym rokowaniem.⁷⁷ Nie jest poznana rola innych czynników, na przykład biologicznych markerów glejowych czy aksonalnych, które mogłyby być istotne w odniesieniu do długoterminowego rokowania i mogłyby sprzyjać precyzyjnierzemu prognozowaniu przebiegu choroby, opierającemu się wyłącznie na opisanych powyżej cechach klinicznych i demograficznych.

CIĄŻA

Wpływ ciąży na przebieg SM był przedmiotem kilku badań. Wykazano, że ciąża nie wpływa na przebieg krótkoterminowy choroby.⁷⁸ Ponieważ ciąża zazwyczaj nie wpływa także na długoterminowy przebieg SM,⁷⁹⁻⁸³ a w kilku doniesieniach opisano nawet korzystne działanie,⁸⁴⁻⁸⁶ nie należy odradzać pacjentkom zachodzenia w ciążę. Przyczyną trudności w interpretacji wyników badań jest fakt, że na ciążę częściej decydują się pacjentki o mniejszym nasileniu choroby niż kobiety z bardziej aktywną postacią. Mimo prób ujednoczenia badań pod względem czynników demograficznych i objawów klinicznych obecność innych czynników zakłócających może częściowo tłumaczyć te zjawiska.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Wpływ czynników zewnętrznych na przebieg stwardnienia rozsianego, w tym na rokowanie długoterminowe, nie

jest dobrze udokumentowany. Wyjątkiem jest palenie tytoniu. Coraz więcej dowodów przemawia za niekorzystnym wpływem palenia tytoniu na przebieg i rokowanie. Mimo dyskusyjnej metodologii dostępnych badań, w tym uwzględniania populacji nieodpowiedniej do oceny klinicznej⁸⁷ oraz niedokładności pomiarów czy przyjęcia modelu narażenia na palenie tytoniu, praktycznie wszystkie badania wykazały, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko konwersji do postaci wtórnie postępującej u pacjentów z rzutowo-remisywną postacią SM,⁸⁷⁻⁸⁹ z jednym wyjątkiem.⁹⁰ W analizie przekrojowej stwierdzono także, że u palących, w porównaniu do niepalących, częściej występuje postać pierwotnie postępująca SM a przebieg choroby jest cięższy.^{88,89} Nie stwierdzono jednak jednoznacznego związku z niepełnosprawnością po kilku latach obserwacji. W jednym z badań wykazano trudności w oddzieleniu wpływu palenia tytoniu od działania innych czynników wpływających na przebieg choroby, takich jak płeć, wiek i czas trwania SM. Wszystkie te czynniki są często powiązane z długością palenia tytoniu i jego intensywnością, i mogą wpływać na końcowy wynik badania.⁸⁹ Nie wykazano efektu dawki, co może być związane z problemami metodologicznymi omawianymi powyżej. Podsumowując, palenie tytoniu prawdopodobnie wpływa na przebieg choroby, ale jego efekt na długoterminowe rokowanie, jest trudny do oszacowania. Dowody na wpływ innych czynników zewnętrznych są albo bardzo słabe, albo niepotwierdzone.

SM o początku zachorowania w dzieciństwie

Od niedawna chorym ze SM o początku zachorowania w dzieciństwie poświęca się wiele uwagi. Coraz więcej badań ocenia cechy charakterystyczne choroby w tej grupie pacjentów. Przykładem ilustrującym wpływ wieku w chwili zachorowania na rokowanie odległe może być fakt, że u pacjentów o początku zachorowania w dzieciństwie czas do wystąpienia istotnej niesprawności jest dłuższy niż u osób, które zachorowały w wieku dorosłym. W badaniu KIDMUS porównywano 394 pacjentów, którzy zachorowali na stwardnienie rozsiane w wieku 16 lat lub wcześniej, z grupą 1775 pacjentów, u których początek zachorowania nastąpił po 16 roku życia.⁹¹ U chorych z początkiem zachorowania w dzieciństwie szacowana mediana czasu od pojawienia się choroby do osiągnięcia 4, 6 i 7 punktów w skali DSS wynosiła odpowiednio 20,0, 28,9 i 37,0 lat, natomiast u chorych, którzy zachorowali w wieku dorosłym, mediana ta wynosiła odpowiednio 34,6, 42,2 i 50,5 roku. W porównaniu z pacjentami o początku zachorowania w wieku dorosłym, u osób, które zachorowały w dzieciństwie czas do wystąpienia nieodwracalnej niesprawności był dłuższy o około 10 lat. Jednak osiągnęli oni kolejne stopnie niesprawności w wieku o 10 lat młodszym. W tej samej grupie chorych oceniano potencjalne czynniki

prognostyczne osiągnięcia tych samych stopni niesprawności w 3 punktach czasowych we wczesnym okresie choroby: w chwili zachorowania na stwardnienie rozsiane, w czasie wystąpienia drugiego epizodu objawów neurologicznych oraz po dwóch latach trwania choroby. W chwili zachorowania postępujący przebieg związany był z krótszym czasem do osiągnięcia nieodwracalnej niesprawności (4, 6 i 7 punktów w skali DSS) w porównaniu z przebiegiem rzutowo-remisywnym. W chwili wystąpienia drugiego epizodu objawów neurologicznych czas od zachorowania do pojawienia się drugiego rzutu nie wpływał na czas wystąpienia nieodwracalnej niesprawności. Po dwóch latach trwania choroby przebieg postępujący w chwili zachorowania był głównym czynnikiem rokowniczym związanym z największym ryzykiem niesprawności. Innym istotnym czynnikiem rokowniczym była liczba rzutów w pierwszych dwóch latach trwania choroby. Każdy kolejny rzut zwiększał niesprawność, ale w mniejszym stopniu niż początkowy przebieg choroby. Płeć, wiek w chwili zachorowania oraz pierwsze objawy choroby w żadnej z analiz nie były związane z czasem do osiągnięcia kolejnych stopni niesprawności. Na wiek w chwili osiągnięcia nieodwracalnej niesprawności (4, 6 i 7 punktów w skali DSS) miał wpływ jedynie początkowy przebieg choroby: postępująca postać na początku zachorowania wiązała się z młodszym wiekiem wystąpienia niesprawności. W innym badaniu oceniano czynniki predykcyjne osiągnięcia 4 punktów w skali EDSS w grupie 83 chorych z rzutowo-remisywną postacią stwardnienia rozsianego i wieku zachorowania poniżej 16 roku życia (mediana czasu trwania choroby 14,1 roku).⁹² W analizie wieloczynnikowej wykazano, że z większym ryzykiem uzyskania 4 punktów w skali EDSS związane były obecność objawów zwieraczowych w chwili zachorowania i przebieg wtórnie postępujący. Czynniki prognostycznymi nie były ani wiek w chwili zachorowania ani czas między pierwszym a drugim rzutem choroby.

Podsumowując, brakuje praktycznych czynników predykcyjnych długoterminowej niesprawności u chorych ze stwardnieniem rozsianym o początku zachorowania w dzieciństwie, ponieważ najbardziej istotny wskaźnik, jakim jest przebieg pierwotnie postępujący, u dzieci występuje rzadko. Dla większości pacjentów możliwość indywidualnej prognozy przebiegu ich choroby jest obecnie ograniczona.

Podsumowanie

Powyżej omówiono kilka czynników prognostycznych długoterminowej nieodwracalnej niesprawności w stwardnieniu rozsianym, głównie demograficznych i klinicznych. W chwili zachorowania czynnikami tymi były przynależność etniczna, płeć, wiek, rodzaj objawów i początkowy przebieg choroby. Później objęły one stopień wycofywania się objawów rzutu, czas do wystąpienia drugiego rzutu, liczbę rzutów w pierwszych kilku latach oraz objawy kliniczne we wczesnej fazie

choroby. Ta pozorna mnogość czynników predykcyjnych przesłania dwa podstawowe fakty: większość z tych czynników tylko w niewielkim stopniu wpływa na długoterminowe rokowanie i następstwa choroby, a ich przydatność jest znacznie ograniczona, jeśli rozpatruje się je na poziomie jednostki, nawet łącznie. Patrząc z perspektywy klinicznej, w konsekwencji coraz więcej uwagi poświęca się obecnie poszukiwaniu odpowiednich czynników kliniczno-laboratoryjnych (biomarkerów) oraz opracowaniu modeli prognostycznych, które mogłyby pomóc w określeniu precyzyjnego rokowania w indywidualnych przypadkach. Natomiast badania dotyczące czynników prognostycznych dały pewien wgląd w patogenezę stwardnienia rozsianego. Rzuty, będące objawem klinicznym ostrego ogniskowego procesu zapalnego, mają niewielki wpływ na rozwój długoterminowej nieodwracalnej niesprawności, która odzwierciedla przewlekłą utratę aksonów. Natomiast zwyrodnienie komórek nerwowych wydaje się, przynajmniej częściowo, zależeć od wieku. Z praktycznego punktu widzenia poznanie dokładnych mechanizmów leżących u podstaw zwyrodnienia komórek nerwowych może, miejmy nadzieję, doprowadzić do rozwoju nowych strategii terapeutycznych, które uzupełnią obecnie dostępne metod leczenia rzutów i ostrego procesu zapalnego.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Issue 2, Pages 293-308, May 2011, Christel Renoux, MD, PhD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc. i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

- Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007;20:275-80.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.
- Peysers JM, Rao SM, LaRocca NG, et al. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990;47:94-7.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
- Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1961; 11:686-94.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Sharrack B, Hughes RA. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 135:1-9.
- Thompson AJ, Hobart JC. Multiple sclerosis: assessment of disability and disability scales. *J Neurol* 1998;245:189-96.
- Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p. 183-272.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112(Pt 1):133-46.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126: 770-82.
- Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116(Pt 1):117-34.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004;62: 601-6.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172-7.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008;15:916-21.
- Confavreux C. Defining the natural history of MS: the need for complete data and rigorous definitions. *Mult Scler* 2008;14:289-91.
- Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:2039-45.
- Kaufman MD, Johnson SK, Moyer D, et al. Multiple sclerosis: severity and progression rate in African Americans compared with whites. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:582-90.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology* 2006;66:1235-40.
- Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownscheidele CM, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York state multiple sclerosis consortium. *Mult Scler* 2003;9:293-8.
- Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, et al. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology* 2007;68: 29-32.
- Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG)*. *Neurology* 1998; 51:765-72.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114(Pt 2):1045-56.
- Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:S831-8.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:260-74.
- Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001;7:59-65.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103: 281-300.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:595-605. 304 Renoux 30. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112(Pt 6):1419-28.
- Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009;73:1616-23.
- Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, et al. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci* 2001;189: 13-21.
- Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:314-24.
- Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:300-6.
- Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206: 135-7.
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122(Pt 4):625-39.
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1996-2002.
- Andersson PB, Waubant E, Gee L, et al. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999;56:1138-42.
- Bergamaschi R, Quaglino S, Trojano M, et al. Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis: the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:757-9.

40. de Groot V, Beckerman H, Uitdehaag BM, et al. Physical and cognitive functioning after 3 years can be predicted using information from the diagnostic process in recently diagnosed multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90:1478–88.
41. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, et al. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. *Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. J Neurol* 2008;255:1023–31.
42. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
43. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007;20:269–74.
44. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606–16.
45. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122 (Pt 10):1941–50.
46. 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;129:584–94.
47. Trojano M, Liguori M, Bosco ZG, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;51:475–80.
48. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89.
49. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–12.
50. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2006;15:2813–24.
51. Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:184–7.
52. Masterman T, Ligiers A, Olsson T, et al. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;48:211–9.
53. Smestad C, Brynedal B, Jonasdottir G, et al. The impact of HLA-A and -DRB1 on age at onset, disease course and severity in Scandinavian multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2007;14:835–40.
54. Chapman J, Vinokurov S, Achiron A, et al. APOE genotype is a major predictor of long-term progression of disability in MS. *Neurology* 2001;56:312–6.
55. Evangelou N, Jackson M, Beeson D, et al. Association of the APOE epsilon4 allele with disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:203–5.
56. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Kollegger H, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57: 853–7.
57. Hogh P, Oturai A, Schreiber K, et al. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: impact of the epsilon-4 allele on susceptibility, clinical type and progression rate. *Mult Scler* 2000;6:226–30.
58. Pinholt M, Frederiksen JL, Andersen PS, et al. Apo E in multiple sclerosis and optic neuritis: the apo E-epsilon4 allele is associated with progression of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:511–5.
59. Schmidt S, Barcellos LF, DeSombre K, et al. Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2002;70:708–17.
60. Kantarci OH, Hebrink DD, Achenbach SJ, et al. Association of APOE polymorphisms with disease severity in MS is limited to women. *Neurology* 2004;62: 811–4.
61. Savettieri G, Andreoli V, Bonavita S, et al. Apolipoprotein E genotype does not influence the progression of multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250: 1094–8.
62. Burwick RM, Ramsay PP, Haines JL, et al. APOE epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity: some answers. *Neurology* 2006;66: 1373–83.
63. Masterman T, Zhang Z, Heggren D, et al. APOE genotypes and disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:98–103.
64. Santos M, do Carmo CM, Edite RM, et al. Genotypes at the APOE and SCA2 loci do not predict the course of multiple sclerosis in patients of Portuguese origin. *Mult Scler* 2004;10:153–7.
65. Van der Walt A, Stankovich J, Bahlo M, et al. Apolipoprotein genotype does not influence MS severity, cognition, or brain atrophy. *Neurology* 2009;73: 1018–25.
66. Weatherby SJ, Mann CL, Davies MB, et al. Polymorphisms of apolipoprotein E; outcome and susceptibility in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6: 32–6.
67. Kantarci OH, de AM, Weinschenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002;123:144–59.
68. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346: 158–64.
69. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131: 808–17.
70. Imrell K, Landtblom AM, Hillert J, et al. Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology* 2006;67:1062–4.
71. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;279:21–5.
72. Joseph FG, Hirst CL, Pickersgill TP, et al. CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: a case control study of 100 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:292–6.
73. Stendahl-Brodin L, Link H. Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:102–5.
74. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:27–30.
75. Imrell K, Greiner E, Hillert J, et al. HLA-DRB115 and cerebrospinal-fluid-specific oligoclonal immunoglobulin G bands lower age at attainment of important disease milestones in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;210:128–30.
76. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:222–6.
77. Villar LM, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005;115:187–94.
78. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998; 339:285–91.
79. Ghezzi A, Caputo D. Pregnancy: a factor influencing the course of multiple sclerosis? *Eur Neurol* 1981;20:115–7.
80. Poser S, Poser W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* 1983;33: 1422–7.
81. Roulet E, Verdier-Taillefer MH, Amarencu P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1062–5.
82. Thompson DS, Nelson LM, Burns A, et al. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology* 1986;36:1097–9.
83. Weinschenker BG, Hader W, Carriere W, et al. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology* 1989;39:1438–40.
84. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:38–41.
85. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995;118(Pt 1): 253–61.
86. Verdrú P, Theys P, D'hooghe MB, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:38–41.
87. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461–5.
88. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:858–64.
89. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA, et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256: 577–85.
90. Koch M, van HA, Uyttenboogaart M, et al. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1515–20.
91. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603–13.
92. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922–8.